

Die Sklerosierungstherapie der
Ösophagusvarizenblutung an der
Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
- Eine retrospektive Studie

Norbert Schindlbeck

*Diss
München
1986*





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0098

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Die Sklerosierungstherapie der Ösophagusvarizenblutung
an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München - Eine retrospektive Studie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert Schindlbeck

aus
Oberhaching

Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Loeschke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 01. 1986

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 1982 bis November 1985 an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München angefertigt.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. W. Heldwein für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Betreuung. Gleichermaßen Dank gilt Frau H. Beranek und Herrn Dr. A. König für die Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie der Leberzirrhose und Ösophagusvarizenblutung	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese der Ösophagus- varizenblutung	2
1.2.1	Portale Hypertension	2
1.2.2	Portosystemische Kollateralen	4
1.2.3	Faktoren, die eine Varizenruptur begünstigen	4
1.2.4	Einfluß der Leberzirrhose auf die Blutung	7
1.3	Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung	7
1.3.1	Allgemeine Maßnahmen	7
1.3.2	Methoden zur Stillung der Ösophagusvarizen- blutung	9
2.	Fragestellung	16
3.	Patienten und Methoden	17
3.1	Patienten	17
3.2	Klinische und laborchemische Untersuchungen und Einteilungskriterien	20
3.3	Technik der Sklerosierungstherapie	23
3.4	Statistische Verfahren	24
4.	Ergebnisse	25
4.1	Blutungsanamnese und endoskopische Befunde bei Aufnahme	25
4.2	Letalität	26
4.3	Rezidivblutungen und weitere Sklerosierungs- sitzungen	34
4.3.1	Rezidivblutungen und Sklerosierungen während des primären Klinikaufenthaltes	34
4.3.2	Langzeitsklerosierung und Langzeitblutungs- prognose	36

4.3.3	Sklerosierungsfrequenz und Blutungshäufigkeit	37
4.4	Komplikationen	37
5.	Diskussion	40
5.1	Letalität	40
5.1.1	Letalität im Literaturvergleich	40
5.1.1.1	Selektionskriterien der prospektiven Studien	41
5.1.1.2	Problematik der Child- und Pugh-Klassifikation	42
5.1.1.3	Vitalfunktionsstörungen bei Aufnahme	42
5.1.1.4	Technische Aspekte	43
5.1.2	Letalität im Vergleich zur konservativen Therapie	43
5.1.3	Letalität im Vergleich zur Shunt-Chirurgie	44
5.1.4	Läßt sich die Indikation zur Sklerosierungs- therapie durch die Bestimmung verschiedener Parameter bei Aufnahme einschränken?	45
5.2	Rezidivblutungen	46
5.2.1	Sklerosierung zur Blutstillung?	46
5.2.2	Rezidivblutungen	47
5.2.2.1	Das Problem der frühen Rezidivblutung	47
5.2.2.2	Langzeitblutungsrate im Literaturvergleich	48
5.2.3	Therapieversager	49
5.3	Komplikationen	50
5.4	Todesursachen	52
6.	Zusammenfassung	53
7.	Literaturverzeichnis	56
8.	Lebenslauf	69

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der Leberzirrhose und Ösophagusvarizenblutung

Die Leberzirrhose und deren oft fatale Komplikation, die akute Ösophagusvarizenblutung, stellen ein erhebliches sozialmedizinisches Problem dar. In der Bundesrepublik Deutschland ist die Mortalität infolge Leberzirrhose in den letzten 30 Jahren kontinuierlich angestiegen (7). Auffallend ist dabei die erhebliche Zunahme der Zirrhosemortalität bei jungen Männern zwischen 25 und 30 Jahren um das 13-fache in der Zeit von 1961 bis 1975 (7,8). Im selben Zeitraum hat sich die altersabhängige Zunahme der Mortalität durch Leberzirrhose um fast ein Jahrzehnt zu den jüngeren Jahrgängen hin verschoben (7,74). Bei Männern zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr ist die Zirrhosemortalität mit 18000 pro Jahr vergleichbar mit der infolge Kfz-Unfällen, malignen Neubildungen und ischaemischen Herzerkrankungen (7,74). In 40 - 60% der Fälle ist im Krankheitsverlauf der Leberzirrhose die Entwicklung eines portalen Hypertonus mit Ösophagusvarizen zu erwarten (2,18,53). Bei etwa der Hälfte dieser Patienten ist wiederum mit einer Varizenblutung zu rechnen, d.h. bei etwa jedem 3. Leberzirrhotiker (2,53).

Die Ösophagusvarizenblutung ist unter konservativer Behandlung mit einer primären Letalität von ca. 60% belastet (26,58).

Angesichts dieser Zahlen wird die Dringlichkeit einer erfolgversprechenden Therapie deutlich.

1.2 Ätiologie und Pathogenese der Ösophagusvarizen- blutung

1.2.1 Portale Hypertension

Ist die portale Blutzirkulation innerhalb oder außerhalb der Leber behindert, kommt es zum Krankheitsbild der portalen Hypertonie, das definiert ist als eine konstante Druckerhöhung im Pfortaderbereich über 15 mm Hg bei normalen Druckverhältnissen in der Vena cava caudalis bzw. dem rechten Vorhof (16,18).

Entsprechend der Lokalisation der Widerstandserhöhung wird die portale Hypertension in praehepatische, intrahepatische und posthepatische Formen unterteilt, wobei die Obstruktion bei den intrahepatischen Formen praesinusoidal, sinusoidal und postsinusoidal liegen kann (18). Die praehepatische Stenosierung der Pfortader bei Erwachsenen durch eine Pfortaderthrombose findet man bei Pankreatitiden, Tumoren und Traumen (5). Praehepatische Obstruktionen stellen den Großteil der kindlichen Formen der portalen Hypertonie. Ätiologisch spielen dabei angeborene Fehlbildungen und die Umbilicalsepsis eine Rolle (5,60). Die intrahepatischen Formen der portalen Hypertonie sind in folgender Übersicht zusammengestellt (18):

Praesinusoidal:

- Schistosomiasis
- Myeloproliferative Erkrankungen
- Sarkoidose
- Metastasen
- Portale Sklerose (Cu, As, Vitamin A, Vinylchlorid)
- Noduläre Regeneration
- Kongenitale Fibrose

Sinusoidal:

- Leberzirrhose

Postsinusoidal:

Veno-okklusive Erkrankungen (Pyrrolizidin, Monocrotalin, Immunsuppressiva)

Hepatische Venenthrombose

Weltweit gesehen ist die Schistosomiasis (Bilharziose) die häufigste Ursache der portalen Hypertension. Rund 200 Millionen Menschen in der Welt sind davon betroffen (18). In Europa und den USA stellt jedoch die Leberzirrhose die häufigste und schwerwiegendste Ursache des Pfortaderhochdrucks dar (5,18). In etwa 80% der Fälle entsteht die Leberzirrhose durch chronischen Alkoholismus über die sogenannte Fettleberhepatitis (5,18). Zirka 15 - 30% aller Alkoholiker entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Leberzirrhose, die in etwa 40 - 60% der Fälle mit der Ausbildung einer portalen Hypertension einhergeht (2,18,53). Neben dem Alkoholismus ist die chronische Hepatitis B bzw. Non A non B eine ebenfalls häufige Ursache einer Leberzirrhose (5).

Die posthepatischen Obstruktionen sind insgesamt seltene Voraussetzungen für das Entstehen einer portalen Hypertension. Dazu gehört der thrombotische Verschluß der größeren Lebervenen, der als Budd-Chiari-Syndrom bezeichnet wird. Diese Erkrankung wird bei Polyzythämia vera, bei ausgeprägter Rechtsherzinsuffizienz, sowie als Komplikation der hormonalen Antikonzeptiva beobachtet (5,18).



1.2.2 Portosystemische Kollateralen

Die portale Hypertension ist die notwendige Voraussetzung für die Ausbildung der portosystemische Kollateralkreisläufe und letztlich der Ösophagusvarizen (5).

Die Kollateralkreisläufe der Vena mesenterica inferior zu den Beckenvenen, sowie der gastro-phreno-suprarenale Shunt sind asymptomatisch (5). Das sogenannte Medusenhaupt, der Umgehungskreislauf der Vena umbilicalis zum Cava-System, ist in aller Regel ebenfalls ohne gefährliche Folgen (5). Nur der gastroösophageale Kollateralkreislauf erlangt durch anatomische Voraussetzungen entscheidenden Krankheitswert.

1.2.3 Faktoren, die eine Varizenruptur begünstigen

Im Bereich des Magenfundus und des mittleren und oberen Ösophagusdrittels verlaufen die Venen des gastroösophagealen Umgehungskreislaufs submucös, sie durchbrechen jedoch im unteren Ösophagusdritteln die Muscularis mucosae und kommen subepithelial zu liegen (75, Abb.1a). Die Muskelschichten des Ösophagus steigen schraubenartig auf und ab, überkreuzen sich teilweise und stehen unter einer zusätzlichen Längsspannung (75, Abb.1b). Dadurch kommt es zu einer Verwindung der Muskelfasern. Besonders an den Stellen, wo sich die Muskelfasern überkreuzen, wie im distalen Ösophagus, wird ein dauernder intraluminaler Druck aufrecht erhalten. Dieser Mechanismus, den Stelzner (75) als Dehnverschluß bezeichnet, bildet zusammen mit dem subepithelialen Venengeflecht ein venös-angio-muskuläres Verschlußsystem am distalen Ösophagus (Abb.1a, Abb.1b).

Abbildungen nach Stelzner (75):

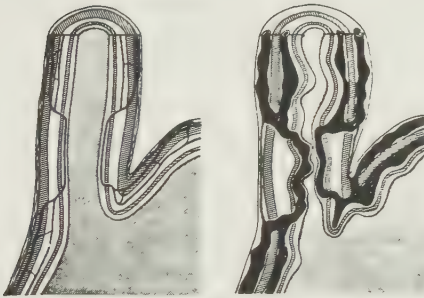


Abb. 1a: Venenverlauf des gastroösophagealen Umgehungs-
kreislaufs im distalen Ösophagus.

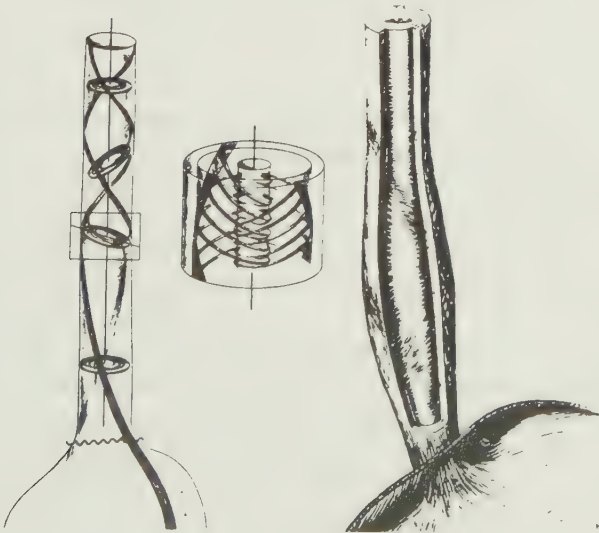


Abb. 1b: Muskelarchitektur des Ösophagus.

Der Dehnverschluß führt unter der pathologischen Situation des Pfortaderhochdrucks zu einer Stauung der subepithelialen Gefäße im terminalen Ösophagus. Besonders beim Schluckakt werden diese Gefäße überlastet. Der Nahrungsbrocken wird gegen eine gestaute Blutsäule geschoben. Da der Druck über die transmuskulären Ausweichgefäße nur ungenügend entweichen kann, kommt es nach Stelzner's Vorstellung kurzfristig zu Druckspitzenwerten, die eine Ruptur der Varizen zur Folge haben (75).

Lebrec und Mitarbeiter (40) konnten bei Patienten mit einer etablierten portalen Hypertension keinen eindeutigen Einfluß der Höhe des Pfortaderdruckes auf die Größe und Ausdehnung der Varizen, sowie auf das Blutungsrisiko nachweisen. Andererseits ist aber das Blutungsrisiko von der Varizengröße abhängig (40,57,58).

Als weitere ätiologische Faktoren der Varizenblutung werden Ulzerationen und mechanische Verletzungen diskutiert (5).

Aufgrund neuerer Arbeiten kann es als erwiesen gelten, daß die Refluxkrankheit und damit verbundene Reflux-Ösophagitiden keinen Einfluß auf das Blutungsrisiko haben (21,23,63,73).

Japanische Arbeitsgruppen (4,32) erarbeiteten makroskopische Kriterien, die eine drohende Varizenblutung prognostizieren. Es wurde eine positive Korrelation zwischen prominenten lividen Varizen mit ausgeprägten rötlichen Oberflächenveränderungen (rote Striemen, diffuse Mukosarötungen, Kirschflecke und zystische rote Vorwölbungen) und der Blutungsrate beobachtet. Der Nachteil dieser Kriterien ist ihre Subjektivität und die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers (34).

1.2.4 Einfluß der Leberzirrhose auf die Blutung

Im Falle der Leberzirrhose als Grundkrankheit der portalen Hypertonie wirken sich verschiedene Faktoren besonders erschwerend auf die gastrointestinale Blutung aus (5,24). Die schlechte Syntheseleistung der Leber bedingt eine komplexe Störung der Gerinnungsfunktion. Dies führt bei der Varizenruptur zu massiven Blutverlusten. Die Folge ist einerseits eine Minderdurchblutung und Anoxie des Leberparenchyms und andererseits ein massenhafter Anfall lebertoxischer Blutabbauprodukte aus dem Darm. Insgesamt wirken sich diese Faktoren ungünstig auf die Leberfunktion aus, und bergen die Gefahr des sekundären Leberkomas.

1.3 Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung

1.3.1 Allgemeine Maßnahmen (5,24,55,72,88)

Kommt ein Patient mit massiver Hämatemesis zur stationären Aufnahme, so ist eine sofortige Schockprophylaxe bzw. Schocktherapie die wichtigste Erstmaßnahme. Neben einer Schocklagerung muß ein schneller und ausreichender Volumenersatz durchgeführt werden. Warmblut, falls vorhanden, ist dazu am besten geeignet, da es über einen geringeren Ammoniakgehalt verfügt als ältere Konserven und außerdem noch aktive Gerinnungsfaktoren enthält. Da Warmblut in der Regel nicht sofort verfügbar ist, muß man meistens auf Blutkonserven oder Erykonzentrate in Verbindung mit Gerinnungsfaktoren und Fresh-Frozen-Plasma zurückgreifen. Vorsicht ist geboten bei Dextranen, die auf komplexe Weise in die Hämostase eingreifen können (69,72,87).

Zum frühest möglichen Zeitpunkt sollte eine Ösophago-Gastroskopie zur Identifikation und Lokalisation der Blutungsquelle durchgeführt werden, insbesondere auch deshalb, weil Varizenträger in bis zu 1/3 der Fälle aus anderen Blutungsquellen, vor allem *Ulcera ventriculi* und - *duodeni*, bluten (40). Die Varizenblutung ist nach der *Ulcus*blutung die zweithäufigste Ursache einer Hämatemesis (5).

Die Behandlung einer beginnenden oder manifesten Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose umfaßt die Entfernung von Substraten für Ammoniakentstehung aus dem Gastrointestinaltrakt und die Unterdrückung ammoniakbildender Bakterien im Darm. Dazu eignen sich verschiedene Maßnahmen.

Während der ersten Ösophago-Gastroskopie können bereits größere Mengen Blut abgesaugt werden (5,24,55).

Das Disaccharid Laktulose wirkt über eine Ansäuerung des Darminhalts und Verschiebung der Bakterienflora abführend (85,86). Das Antibiotikum Neomycin vermindert die Darmbakterien. Beide Substanzen beschränken die Eiweißzersetzung und -resorption im Darm (85,86). In einer kontrollierten Studie wurde ein günstiger Effekt von Laktulose und Neomycin auf die chronische portosystemische Enzephalopathie nachgewiesen (13).

An unserer Klinik werden zur Darmreinigung balancierte Elektrolytlösungen (*Golytely*^R) verwendet, die sich bei der Coloskopievorbereitung bewährt haben (19,81).

1.3.2 Methoden zur Stillung der Ösophagusvarizenblutung

Wird bei der Ösophago-Gastroskopie eine Ösophagusvarizenblutung nachgewiesen, so ist eine schnelle und effektive Blutstillung im Hinblick auf das Schockgeschehen und die Leberfunktion von entscheidender Bedeutung. Darüberhinaus sollen die Methoden zur Stillung einer Varizenblutung weitere Rezidivblutungen verhindern. In der Literatur werden folgende Maßnahmen angegeben:

Blutstillende konservative Maßnahmen:

1. Ballontamponade
 - a. Sengstaken-Blakemore-Sonde (5,62,70,72)
 - b. Linton-Nachlas-Sonde (5,10,44,51,72)
2. Pharmakologische Senkung des Pfortaderdruckes
 - a. Vasopressin und seine Derivate i.v. oder i.a.
(49,50,71,72)
 - b. Somatostatin (72,82)

Blutstillende semiinvasive Verfahren:

1. Endoskopische Laserkoagulation der Ösophagusvarizenblutung (37,38)
2. Perkutane transhepatische Thrombosierung der Vena coronaria ventriculi (29,45,52)
3. Endoskopische Sklerosierung der Ösophagusvarizen (1,9,17,20,35,36,39,46,47,61,78,79,80,90)

Blutstillende chirurgische Maßnahmen:

1. Shunt-Methoden
 - a. direkte (zentrale) Shuntformen (5,6,14,25,28,30,54,65,66,68)
 - b. indirekte (periphere) Shuntformen (5,6,25,28,84)
2. Nichtshunt-Methoden (3,5,6)

Die Ballontamponade ist eine weit verbreitete Erstmaßnahme in der Behandlung der akuten Varizenblutung (5,72). Die am häufigsten verwendete Doppelballonsonde nach Sengstaken und Blakemore (70) stillt die Blutung durch direkte Kompression des Ösophagus. Die Linton-Nachlas-Sonde (44,51) hat dagegen nur einen Ballon, der im Magenfundus aufgeblasen wird und durch einen Zug von 1/2 - 1 kg die zuführenden Venen im Magenfundus komprimiert. Conn (15) beschrieb 1967 fatale Komplikationen und eine damit verbundene hohe Mortalität bei der Anwendung der Ballontamponade. Er beobachtete Regurgitation von Mageninhalt, Ösophagusnekrosen und -rupturen, Atemwegsobstruktionen und schwere Rezidivblutungen. Eine Sonde sollte deshalb mit einiger Vorsicht angewendet werden. Nach dem Legen muß die genaue Lage kontrolliert werden, sie sollte wegen der Gefahr von Druckulzerationen höchstens 12 - 24 Stunden in geblocktem Zustand verbleiben (10,56,62,72). Trotzdem ist die Sondentamponade, richtig angewandt, eine einfache, schnelle und effektive Maßnahme um eine akute Ösophagusvarizenblutung sofort zu stillen (5,10,15,24,56,62,72). In einer Sammelstatistik betrug die primäre Hämostase bei der Anwendung der Ballontamponade über 70% (72). Langfristig kann die Ballontamponade Rezidivblutungen jedoch nicht verhindern und hat deshalb als prophylaktische Maßnahme keine Bedeutung (72).

Vasopressin und seine Derivate, entweder intravenös oder intraarteriell in die Arteria mesenterica superior gegeben, senken den Pfortaderdruck (49,50,71,72). Die primäre Blutstillung ist in einem hohen Prozentsatz (bis 70%) möglich, die Rezidivblutungsprophylaxe ist jedoch unsicher (72). Gravierende Nebenwirkungen stehen einer allgemeinen Therapieempfehlung mit Vasopressin im Wege (72). Beobachtet werden vor allem Bradykardien, Herzrhythmusstörungen, Angina-Pectoris-Symptome, arterielle und venöse Thrombosen und andere Störungen (72).

Die Meinungen über die Wirksamkeit des Somatostatins in der Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutung sind widersprüchlich (72). In einer prospektiven kontrollierten Studie konnte an 22 Patienten nachgewiesen werden, daß mit Somatostatin signifikant häufiger akute Ösophagusvarizenblutungen beherrscht wurden ($p < 0,003$) als mit Vasopressin (33). Während der Therapie mit Somatostatin traten im Gegensatz zu Vasopressin keine Nebenwirkungen auf (33). Bevor Somatostatin zur Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutung allgemein empfohlen werden kann, sollten jedoch Erfahrungen an einem größeren Patienten-gut vorliegen.

Kiefhaber (37,38) konnte zeigen, daß mit der von ihm entwickelten endoskopischen Laserkoagulation die Stillung der akuten Ösophagusvarizenblutung in einem hohen Prozentsatz möglich ist. Voraussetzung dafür ist jedoch eine exakte Lokalisation der Blutungsquelle. Dies führt wegen der oft sehr schlechten Sichtverhältnisse im Ösophagus zu langen Untersuchungszeiten und damit häufig zu Schockereignissen mit nachfolgenden Komplikationen. Eine Verbesserung der Überlebensrate kann durch die Laserkoagulation nicht erreicht werden. Die Gesamtletalität betrug bei 181 Patienten 63% (37), bei 37 Patienten mit dem Child-Stadium C sogar 100% (38) im kurzen Intervall. Rezidivblutungen aus anderen Varizensträngen lassen sich mit der Laserkoagulation nicht verhindern (38). Deshalb empfiehlt Kiefhaber, frühzeitig etwa 2 - 4 Tage nach der Laserblutstillung Sklerosierungen, druckentlastende Sperroperationen oder Shunt-Operationen auszuführen (38).

Die perkutane transhepatische Obliteration der Vena coronaria ventriculi wurde erstmals von Lunderquist und Vang (45) im Jahre 1974 angegeben. Die technisch aufwendige Punktion gelingt nicht in allen Fällen und bei mehr als 50% der behandelten Patienten treten Rezidivblutungen auf (29).

Die Kombination mit einer endoskopischen Ösophaguswand-sklerosierung wird empfohlen (52). Wegen des hohen technischen Aufwandes bleibt diese Spezialmethode sicher auf wenige Zentren beschränkt.

Bei den Shuntmethoden unterscheidet man direkte (zentrale) und indirekte (periphere) Anastomosen (5,28). Beim direkten Shunt wird durch portocavale End-zu-Seit- oder Seit-zu-Seit-Anastomosen, sowie durch mesentericocavale und proximal splenorenale Anastomosen eine Druckentlastung des gesamten Pfortadersystems angestrebt. Mit dem Grad der Drucksenkung im Pfortadersystem fällt jedoch die Leberdurchblutung ab. Entsprechend steigt das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie (5,28).

Das Prinzip der indirekten (peripheren) Anastomosen ist die selektive Drucksenkung in den blutungsgefährdeten Venenabschnitten mit der Erhaltung einer Restperfusion der Leber. Zu diesen Methoden gehört der am weitesten verbreitete distale splenorenale Shunt nach Warren (84). In einer kontrollierten prospektiven Studie konnte gezeigt werden, daß der selektive Shunt nach Warren ein geringeres Enzephalopathierisiko aufweist als direkte Anastomosen (25). Dieser Vorteil scheint jedoch zeitlich begrenzt zu sein, da es zunehmend zur Ausbildung neuer Kollateralen kommt (6).

Entsprechend dem Operationszeitpunkt werden der Not- oder Katastrophenshunt, der prophylaktische Shunt und der elective Intervallshunt unterschieden (5,14,22,28,30,65,66,68). Unter den Akutmaßnahmen bei einer Ösophagusvarizenblutung war in den 60-er Jahren der portocavale Not-Shunt eine verbreitete Behandlungsmethode. Je nach Selektion der Patienten lag die Operationsletalität jedoch bei 50% und höher (24,54). Eine prophylaktische Shunt-Operation bei Patienten ohne bisheriges Blutungsereignis hat sich nicht bewährt. Das geringere Blutungsrisiko wird mit einem erhöhten Enzephalopathierisiko bezahlt. Eine Verlängerung

der Lebenserwartung konnte nicht erreicht werden (14,22,30,65).

Der elektive Shunt als Intervalltherapie an einem selektionierten Patientengut vermag das Risiko für Rezidivblutungen eindeutig herabzusetzen (22,66,68). Eine Verlängerung der Lebenserwartung wurde bisher aber weder durch portocavale Shunts, noch durch den distalen splenorenalen Warren-Shunt erzielt (22,25,66,68).

Unter dem Begriff Nichtshunt-Methoden werden die verschiedenen Venensperroperationen mit und ohne Resektion varizentrager Venenabschnitte zusammengefaßt. Eine Übersicht dieser lokalen operativen Maßnahmen gibt Becker (3). Sie bieten in der Regel einen sofortigen Blutungsschutz. Die Langzeitwirkung ist jedoch unsicher, da es zur Ausbildung neuer Varizen kommt (5,6). Eine therapeutische Alternative stellen die Venensperroperationen für Patienten dar, die infolge schlechter Leberfunktion shuntungeeignet sind und bei denen eine Blutung weder medikamentös noch endoskopisch beherrscht werden kann (3).

Der hohe technische Aufwand und die Komplikationen der operativen Blutstillungsmethoden haben die zwischenzeitlich in Vergessenheit geratene Sklerosierung der Ösophagusvarizen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die Varizenverödung wurde erstmals von Crafoord und Frenckner (17) im Jahre 1939 an einem Einzelfall beschrieben. Dabei handelte es sich um eine Patientin, die infolge einer kausal nicht geklärten Splenomegalie an blutenden Ösophagusvarizen litt. Mit einem starren Endoskop gelang es Crafoord durch intravasale Injektionen die Varizen zu veröden. Erst einige Zeit später erprobte Macbeth (46) 1955 die Sklerosierungstherapie an einem größeren Patientengut. Auch er berichtete bei insgesamt 30 Patienten über gute Erfolge. In den letzten Jahren wurde die Sklerosierungsbehandlung von Wodak (90), Denck (20),

Paquet (55-61), Terblanche (76-79) und anderen Untersuchern erneut aufgegriffen und weiterentwickelt. Dabei verdrängten die modernen, flexiblen Endoskope zunehmend die starren Ösophagoskope.

Im Laufe der Zeit kristallisierten sich zwei Injektionstechniken heraus. Das eine Prinzip besteht darin, die Varizen direkt zu punktieren und das Sklerosierungsmittel intravasal zu spritzen. Auf diese Weise sollen die Varizen als Blutungsquelle ausgeschaltet werden (9,17,35,36,46,78,79). In der Regel herrscht jedoch in den Varizen ein hoher Blutfluß. Dadurch wird das Sklerosierungsmittel schnell abtransportiert, ohne seine Wirkung entfalten zu können. Es gibt verschiedene Ansatzpunkte diese Problematik zu umgehen. Mit starren Ösophagoscopen (77) und starren Schienen, wie der sogenannten Williams-Tube (47,89), lassen sich Varizenstränge stauen und der Blutfluß damit verlangsamen. Brunner (9) entwickelte ein Spezialendoskop, das proximal der Injektionsnadel über einen aufblasbaren Ballon verfügt. Im geblockten Zustand quellen die Varizen auf und der Blutfluß wird verlangsamt. Nach Injektion eines Gemisches aus Sklerosierungsmittel und Kontrastmittel erfolgt eine Röntgenkontrolle. Dadurch soll es möglich sein, die Varizen selektiv intravasal zu füllen und zu veröden. Nach Brunner werden auf diese Weise auch die Fundusvarizen und die zuführenden Venen des Magens sklerosiert. Der hohe personelle und technische Aufwand steht einer allgemeinen Verbreitung dieser Sklerosierungsmodifikation entgegen.

Die paravasale Injektionstechnik versucht die Varizen als natürlichen Shunt zu erhalten. Es wird eine Fibrosierung der Ösophaguswand angestrebt, sodaß die Varizen in tiefere Gewebeschichten verlagert werden, wo sie weniger blutungsgefährdet sind (20,31,55,56,57,58,59,60,61,90). Neuere histopathologische Untersuchungen scheinen darauf hinzuweisen, daß eine rein intravasale und eine rein paravasale Injektion nicht möglich ist (27).

Die Sklerosierungstherapie muß wohl als gemischt intra- und paravasal betrachtet werden.

In den letzten Jahren haben kontrollierte klinische Studien gezeigt, daß durch die Sklerosierungstherapie die Rezidivblutungsrate und die Letalität im Vergleich zur rein konservativen Therapie signifikant gesenkt werden kann (47,79,80).

Die positiven Erfahrungen beschleunigten die weltweite Verbreitung der endoskopischen Sklerosierungstherapie der Ösophagusvarizenblutung.

2. Fragestellung

Seit Juni 1980 wird an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München die endoskopische Sklerosierungstherapie zur Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen angewendet. In einer retrospektiven Untersuchung soll zu den folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Wie sind die Behandlungsergebnisse, insbesondere bezüglich Letalität und Rezidivblutungsrate?
2. Gibt es klinische Parameter, die eine Aussage über den Krankheitsverlauf unter der Sklerosierungsbehandlung zulassen? Die Ergebnisse dazu könnten in der Zukunft bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.
3. Welchen Einfluß haben Komplikationen der Sklerosierungstherapie und der Ösophagusvarizenblutung auf den Krankheitsverlauf?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Vom 1.6.1980 - 31.12.1982 wurden insgesamt 78 aufeinanderfolgende, nicht ausgewählte Patienten mit Ösophagusvarizen ohne, nach zurückliegender oder mit akuter Ösophagusvarizenblutung aufgenommen und einer Sklerosierungsbehandlung zugeführt. 7 Patienten konnten nicht in die Studie einbezogen werden. Die Ausschlußkriterien sind in den folgenden Fallbeschreibungen erläutert.

Fall 1: Der 73-jährige Patient litt an einer A N G I O - D Y S P L A S I E des C O E C U M S mit rezidivierten Blutungen. Er wurde wegen einer isolierten Down-Hill-Varize sklerosiert und hat den Klinikaufenthalt überlebt.

Fall 2: Bei der 50-jährigen Patientin mit einer primär biliären Zirrhose wurden Ösophagusvarizen Grad 3 sklerosiert. Sie hat den Klinikaufenthalt überlebt. Im Anschluß daran kam es zu nicht beherrschbaren Rezidivblutungen, die eine S H U N T - O P E R A T I O N im freien Intervall erzwangen.

Fall 3: Bei dem 51-jährigen Patienten wurden Ösophagusvarizen Grad 2 sklerosiert. Wegen mehrerer Rezidivblutungen mußte eine S H U N T - O P E R A T I O N durchgeführt werden. Der Patient verstarb am 42. Tag nach Klinikaufnahme im Leberausfallskoma.

Fall 4 - 7: 4 Patienten mußten wegen F E H L E N D E R K R A N K E N U N T E R L A G E N ausgeschlossen werden. 2 Patienten überlebten den primären Klinikaufenthalt, 2 Patienten verstarben während der stationären Behandlung.

Die primäre Klinikletalität dieser 7 ausgeschlossenen Patienten betrug 43%.

Die verbleibenden 71 Patienten wurden im Mittel 283 Tage (SD $\pm$ 290; 1-926) beobachtet. Die 28 Frauen hatten ein Durchschnittsalter von 52 Jahren ($\pm$ 18). Die jüngste Patientin war 20 Jahre, die älteste bereits 83 Jahre alt. Bei den 43 Männern betrug das Durchschnittsalter 52 Jahre ($\pm$ 13). Der jüngste Patient war 24 Jahre, der älteste 77 Jahre alt.

Die ätiologischen Faktoren der Ösophagusvarizen in unserem Patientengut gibt Tabelle 1 wieder.

Tabelle 1: Ätiologie der Ösophagusvarizen

Grundkrankheit	Anzahl der Patienten
Praehepatisch: Pfortaderthrombose	3 (4,2%)
Hepatisch: Zirrrose	64 (90,1%)
Davon:	
Rein alkoholisch	38 (53,5%)
Posthepatitisch	
u. alkoholisch	8 (11,3%)
Posthepatitisch	8 (11,3%)
Ungeklärte Urs.	10 (14,1%)
Posthepatisch: Budd-Chiari-Syndrom	1 (1,4%)
Andere: Down-Hill-Varizen	
bei Struma	1 (1,4%)
Ungeklärte Ursachen	2 (2,8%)

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, war in 90% der Fälle eine Leberzirrhose Ursache der Ösophagusvarizenblutung, in etwa 2/3 der Fälle durch Alkoholabusus als alleinige

oder wichtige Teilursache bedingt. 3 Patienten hatten eine Pfortaderthrombose ohne gravierenden Leberschaden.

Um eine Aussage über die Leberfunktion zu erhalten, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme dem Child-(12) und dem Pugh-Schema (64) zugeordnet. Die Tabellen 2 und 3 zeigen die entsprechenden Verteilungen.

Tabelle 2: Child-Klassifikation

Child	A	B	C	
	28 (39,4%)	35 (49,3%)	8 (11,3%)	Patienten

Tabelle 3: Pugh-Klassifikation

Pugh	A	B	C	
	19 (27%)	37 (52%)	15 (21%)	Patienten

Die Leberfunktion alleine beschreibt den Gesamtzustand des Patienten bei Aufnahme nur ungenügend. Komplikationen vor der stationären Aufnahme, wie Schock und Aspiration, wirken sich oft erst nach Tagen auf die Leberfunktion aus. Deshalb analysierten wir die Vitalfunktionsstörungen der Patienten bei Klinikaufnahme. Die beobachteten Störungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Vitalfunktionsstörungen bei Aufnahme

Art der Störung	Anzahl der Patienten
Schockindex ($\frac{\text{Frequenz}}{\text{Blutdruck}}$) > 1,0	9
Nierenversagen	1
Respiratorische Insuffizienz	7
Enzephalopathie	
- Leichte Veränderung von Psyche und Bewußtsein	7

Tabelle 4 (Fortsetzung):

- Deutliche psychische oder motorische Störungen mit / ohne Desorientierung	14
- Koma	2
Keine der oben genannten Störungen	42

3.2 Klinische und laborchemische Untersuchungen und
Einteilungskriterien

Anhand eines standardisierten Erfassungsbogens wurden die Daten der Patienten retrospektiv aus den Krankenunterlagen gesammelt. Das weitere Schicksal der Patienten, soweit sie nicht mehr in ambulanter Kontrolle waren, wurde durch eine Patientenbefragung, sowie durch Rücksprache mit den Hausärzten und Verwandten, geklärt. Erfaßt wurden allgemeine Daten, anamnestische Angaben über die zugrundeliegenden Krankheiten und vorausgegangenen Blutungen, klinische Untersuchungsbefunde wie Aszites, Ernährungszustand, Enzephalopathiegrad, nach Standardmethoden gewonnene Laborwerte und verschiedene Verlaufsparameter.

Der Schweregrad des Aszites wurde entsprechend der Child-Klassifikation in keinen Aszites, leichten Aszites und schweren Aszites eingeteilt. Kein Aszites wurde angenommen bei fehlenden klinischen und / oder sonographischen Zeichen von intraabdomineller Flüssigkeit. Ein leichter Aszites wurde nur sonographisch diagnostiziert. Lagen bereits klinisch eindeutige Zeichen für einen Aszites und / oder sonographisch ausgeprägte intraabdominelle Flüssigkeit vor, wurde die Kategorie schwerer Aszites angenommen.

Bei der Beurteilung des Ernährungszustandes wurde die Körpergröße, das Gewicht und der Hautturgor berücksichtigt.

Der Enzephalopathiegrad wurde in keine Störungen, leichte Veränderungen von Psyche und Bewußtsein, deutliche psychische oder motorische Störungen mit / ohne Desorientierung, sowie Koma unterteilt.

Eine akute Blutungsphase wurde dann angenommen, wenn die letzte akute Blutung weniger als 24 Stunden zurücklag. Der Varizengrad wurde nach dem in Tabelle 5 dargestellten Einteilungsschema bestimmt.

Tabelle 5: Klassifizierung der Ösophagusvarizen

- Grad 1: Leichte Varizen im unteren Drittel des Ösophagus
- Grad 2: Mäßiggradige Varizen im unteren und mittleren Drittel des Ösophagus
- Grad 3: Mäßiggradige bis starke Varizen in den unteren zwei Dritteln des Ösophagus mit Übergreifen auf das obere Drittel
- Grad 4: Starke Varizen im unteren Ösophagusdrittel, Volumen ausfüllend und bis in das obere Drittel hinaufreichend

Zur Beurteilung der Leberfunktion verwendeten wir die in Tabelle 6 und 7 dargestellten Child- (12) und Pugh-Klassifizierungsschemata (64).

Tabelle 6: Child-Klassifikation (12)

Parameter	Child A	Child B	Child C
Bilirubin (mg%)	Unter 2,0	2,0 - 3,0	Über 3,0
Albumin (mg%)	Über 3,5	3,0 - 3,5	Unter 3,0
Aszites	Keiner	Leicht	Schwer
Enzephalopathie	Keine	Minimal	Koma
Ernährungszustand	Sehr gut	Gut	Schlecht

Tabelle 7: Pugh-Punktesystem (64)

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie (nach Trey 1966)	Keine	1 und 2	3 und 4
Aszites	Keiner	Leicht	Deutlich
Bilirubin (mg%)	Unter 2,0	2,0 - 3,0	Über 3,0
Albumin (mg%)	Über 3,5	2,8 - 3,5	Unter 2,8
Quick (%)	Über 60	30 - 60	Unter 30

Pugh A: 5 und 6 Punkte / Pugh B: 7 - 9 Punkte

Pugh C: 10 - 15 Punkte

Weiterhin stellten wir uns die Frage, ob es außer der Child- und Pugh-Klassifikation andere klinische und laborchemische Parameter gibt, die eine Aussage über den Krankheitsverlauf und die Rezidivblutungen zulassen. Zu diesem Zweck unterteilten wir das Gesamtkollektiv in die Gruppe der Patienten, die den primären Klinikaufenthalt überlebten, und die Gruppe derjenigen, die noch im Krankenhaus verstarben. Für verschiedene Parameter wurden die beiden Gruppen auf signifikante Unterschiede geprüft. Analog dazu untersuchten wir die Patienten mit und ohne Rezidivblutung während des Klinikaufenthaltes.

3.3 Technik der Sklerosierungstherapie

Im allgemeinen war unser erstes therapeutisches Ziel, den Patienten in einen kreislaufstabilen Zustand zu bringen. Die intensivmedizinischen Sofortmaßnahmen umfaßten eine Volumensubstitution, sowie die Gabe von Gerinnungsfaktoren in Form von Warmblut, Fresh-Frozen-Plasma und Prothrombinkonzentrat.

Zum baldmöglichsten Zeitpunkt wurde eine erste diagnostische Endoskopie durchgeführt. In den Fällen einer laufenden Blutung wurde kurz (ca. 10 min) versucht, durch Umspritzen der Blutungsquellen ein Sistieren der Blutung zu erreichen.

Gelang dies nicht, wurde im Anschluß an die Untersuchung eine Sengstaken-Blakemore-Sonde gelegt.

Stand die Blutung zum Untersuchungszeitpunkt spontan, wurde noch in der gleichen Sitzung oder kurze Zeit später mit der Sklerosierungsbehandlung begonnen. Die Prämedikation erfolgte in der Regel mit 10 mg Diazepam und 40 mg N-Butylscopolaminiumbromid.

Bei 43 Patienten (60%) mußte bei der Erst-Sklerosierung wegen einer erhöhten Aspirationsgefahr eine Intubationsnarkose durchgeführt werden.

Zur Injektionsbehandlung verwendeten wir ausschließlich flexible Endoskope der Firma Olympus (Gif Q, Gif D3, Gif P2). Beginnend im unteren Ösophagusdrittel wurden die Varizen in 2 - 3 Etagen, mit etwa 1 - 3 ml Äthoxysklerol^R 1% (Polidocanol 10 mg und 0,05 ml Äthanol in 1 ml Wasser) pro Einstich, umspritzt. Die mittlere Gesamtmenge an Äthoxysklerol^R während der ersten Sitzung betrug 52 ml (+ 25, 2 - 115). Die weiteren Sklerosierungssitzungen erfolgten zunächst in 8 - 10 tägigen Abständen. Im Falle einer Rezidivblutung wurde zum baldmöglichsten Zeitpunkt endoskopierte.

Nach Klinikentlassung befanden sich die Patienten in der Regel bei uns in ambulanter Kontrolle und wurden gegebenenfalls mit weiteren Sklerosierungssitzungen behandelt.

3.4 Statistische Verfahren

Die Patientendaten wurden retrospektiv mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erfaßt und analysiert.

Quantitative Daten wurden, wenn sinnvoll, mit dem Mittelwert $\bar{x}$, der einfachen Standardabweichung SD, sowie dem Minimum und dem Maximum (Range) beschrieben.

Die kumulativen Überlebenskurven des Gesamtkollektivs, sowie der getrennten Child- und Pugh-Klassifikationen, wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers konstruiert. Die Frage, ob sich die einzelnen Überlebenskurven signifikant voneinander unterscheiden, prüften wir mit dem Log-rank-Test. Kontingenztafeln, bei kategorialen Ausprägungen der Merkmale, wurden anhand des Chi-Quadrat- Testes auf Signifikanz geprüft. Im Spezialfall einer Vierfeldertafel mit einem Erwartungswert kleiner als 3 verwendeten wir zur Signifikanzprüfung den Exakten-Fisher-Test. Mit dem Wilcoxon-Test konnten zwei Gruppen hinsichtlich quantitativer Merkmale (z.B. Alter, Laborwerte) verglichen werden. Als oberes Signifikanzniveau wurde generell $p < 0,05$ (5%) bei zweiseitigem Test gewählt.

4. Ergebnisse

4.1 Blutungsanamnese und endoskopische Befunde bei Aufnahme

Von unseren 71 Patienten befanden sich zum Aufnahmezeitpunkt 57 (80%) in einer akuten Blutungsphase, d.h. eine akute Blutung lag weniger als 24 Stunden zurück. 14 Patienten (20%) waren innerhalb der letzten 24 Stunden blutungsfrei, befanden sich also nicht in einer akuten Blutungsphase.

In mehr als der Hälfte der Fälle hatten die Patienten bereits rezidierte Blutungen. Nur 4 Patienten hatten zum Aufnahmezeitpunkt bislang keine einzige Blutung. Die Anzahl der vorausgegangenen Blutungen der Patienten, einschließlich des Aufnahmezeitpunktes, gibt Tabelle 8 wieder.

Tabelle 8: Blutungsanamnese

Bisherige Blutungen	Anzahl der Patienten
Keine Blutung	4 (5,6%)
Eine Blutung	26 (36,6%)
Zwei und mehr Blutungen	41 (57,7%)

9 Patienten (12,7%) zeigten bei der Erstuntersuchung eine laufende Blutung. In 6 dieser Fälle konnte durch Umspritzen der Blutungsquelle ein Sistieren der Blutung erreicht werden. Bei 3 Patienten mußten wir im Anschluß an die Untersuchung eine Sengstaken-Blakemore-Sonde legen. 62 Patienten hatten während der Erstuntersuchung eine spontan stehende Blutung.

Bei 36 Patienten konnten Erosionen oder Ulcera auf den Varizen, bei 13 Patienten eine Refluxösophagitis beobachtet werden.

Da nur bei 9 Patienten eine laufende Blutung anzutreffen

war, bereitete es häufig Schwierigkeiten, exakt den Ort zu lokalisieren, aus dem die letzte akute Blutung erfolgte. Eine Ösophagusvarizenblutung wurde dann postuliert, wenn bei vorhandenen Ösophagusvarizen und den klinischen Zeichen einer akuten oberen gastrointestinalen Blutung eine andere Blutungsquelle nicht nachgewiesen werden konnte. Wandständige, nicht abspülbare Thromben können als Indiz für ein frisches Blutungsereignis angesehen werden. Unter Berücksichtigung dieser Thromben war es uns möglich, bei 34 Patienten Angaben über den sicheren oder höchstwahrscheinlichen Ort der Varizenblutung zu machen. Die Blutungen waren vorwiegend im unteren Ösophagusdrittel ($n = 14$) und im Bereich der Kardia ($n = 10$) lokalisiert.

Bei 67 Patienten lagen Angaben über den Varizengrad vor. Tabelle 9 zeigt deren Verteilung.

Tabelle 9:

Varizengrad	Anzahl der Patienten
Grad 1	5 (7,5%)
Grad 2	30 (44,8%)
Grad 3	28 (41,8%)
Grad 4	4 (6,0%)

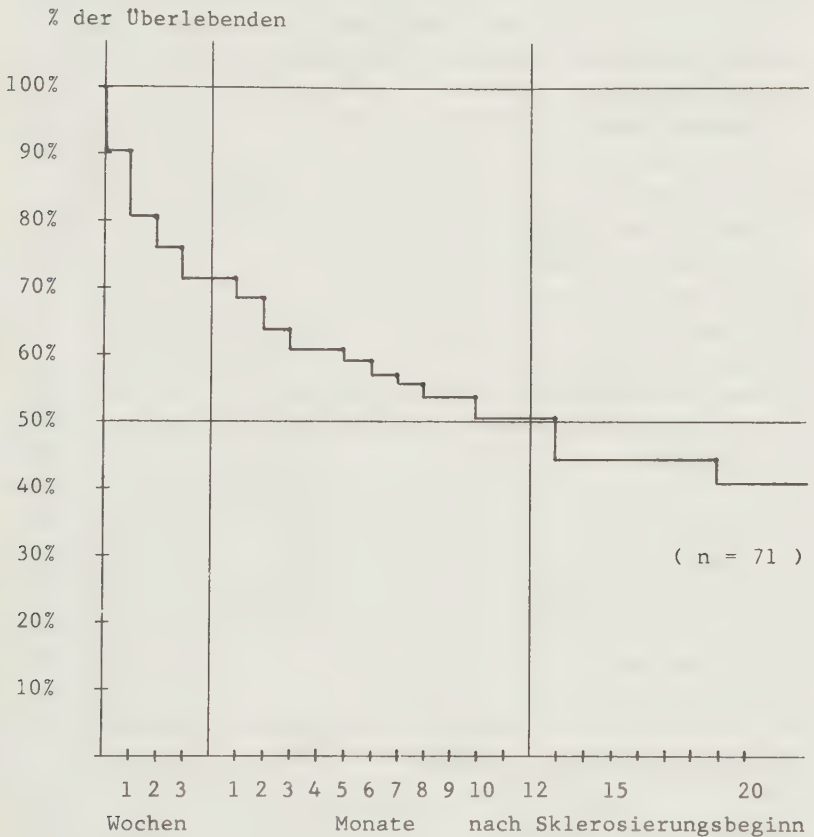
4.2 Letalität

21 Patienten (30%) verstarben noch während des primären Klinikaufenthaltes. Der Tod erfolgte nach durchschnittlich 13,5 Tagen ($\pm 11,7$, 1-45).

Die Einjahresüberlebensrate betrug für alle Patienten 50% (33 von 66 Patienten). Insgesamt verstarben 37 Patienten während einer mittleren Beobachtungszeit von 283 Tagen.

In Abbildung 2 ist die kumulative Überlebenskurve für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt.

Abbildung 2: Kumulative Überlebenskurve für das Gesamtkollektiv



Mittlere Beobachtungszeit: 283 Tage ($\pm$ 290, 1-926)

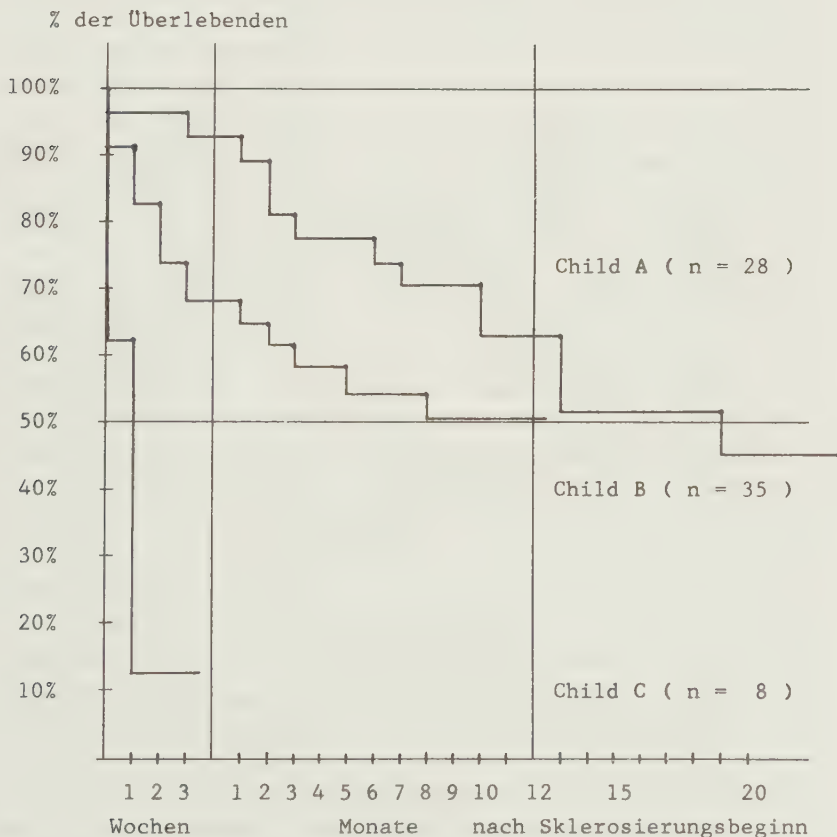
Die Todesursachen sind in Tabelle 10, getrennt nach dem zeitlichen Eintreten, aufgetragen.

Tabelle 10: Todesursachen

Ursache	Anzahl der Patienten	
	während primärem Klinikaufenthalt	nach Klinik- entlassung
Multiorganversagen		
1. GI-Rezidivblutung mit Schockorganen	5 (7,0%)	4
2. Koma hepaticum, resp. Insuffizienz, Nieren- versagen u. Blutung	5 (7,0%)	-
3. Koma hepaticum und Blutung	1 (1,4%)	-
4. Koma hepaticum und resp. Insuffizienz	3 (4,2%)	1
Koma hepaticum	2 (2,8%)	4
Resp. Insuffizienz	4 (5,6%)	1
Candida Septikopyämie	1 (1,4%)	-
Kreislaufversagen bei Niereninsuffizienz	-	1
Herzversagen bei Hyperkaliämie	-	1
Rechtsherzversagen durch Lungenembolien bei Polyzythämia vera	-	1
Unbekannt	-	3
Gesamt	21 (29,6%)	16

Um die Relevanz der Child- und der modifizierten Pugh-Klassifikation hinsichtlich der Überlebensprognose zu prüfen, wurden die kumulativen Überlebenskurven getrennt nach Child A, B und C, sowie nach Pugh A, B und C dargestellt.

Abbildung 3: Überlebenskurven für Child-Klassifikation

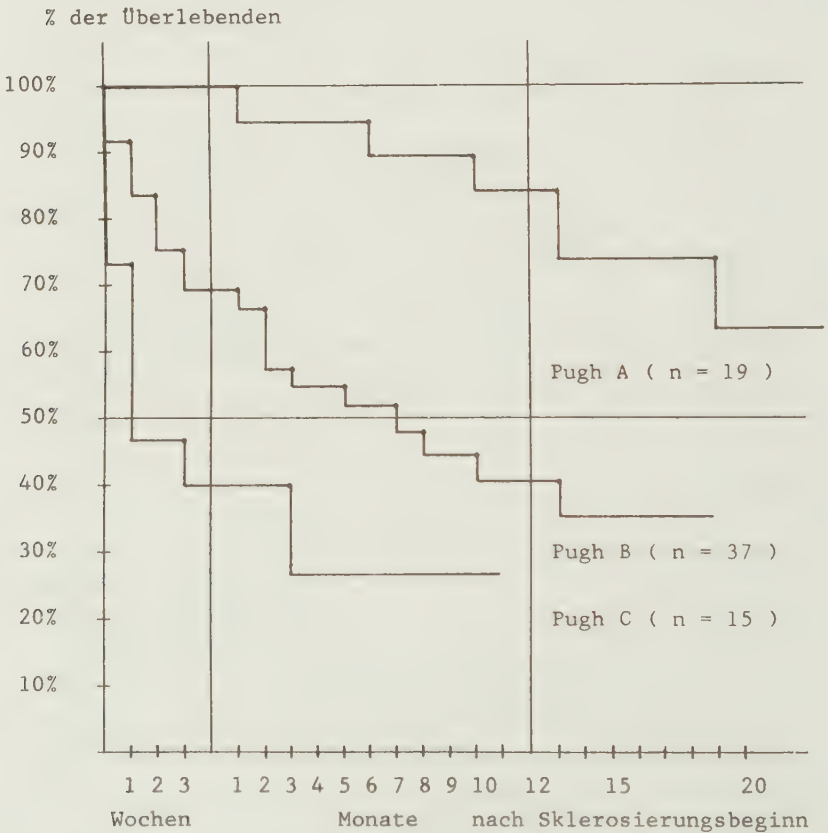


Mit Hilfe des Logrank-Testes ergibt sich als Prüfgröße

$$\begin{aligned}
 T_{\text{Child}} &= T_{\text{Child A}} + T_{\text{Child B}} + T_{\text{Child C}} = \\
 &= 1,159 + 0,048 + 21,310 = 22,517
 \end{aligned}$$

Das Ergebnis ist signifikant für $p < 0,0005$ bei zweiseitigem Test. Die Patienten der verschiedenen Child-Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Überlebensprognose signifikant voneinander. Wie man aus dem Absolutbetrag der einzelnen Prüfgrößen erkennt, ist die hohe Signifikanz fast ausschließlich durch die prognostisch ungünstig verlaufende Child C - Kurve bedingt.

Abbildung 4: Überlebenskurven für Pugh-Klassifikation



Analog ergibt sich als Prüfgröße für das Pugh-Schema

$$\begin{aligned} T_{\text{Pugh}} &= T_{\text{Pugh A}} + T_{\text{Pugh B}} + T_{\text{Pugh C}} = \\ &= 5,017 + 0,606 + 5,851 = 11,474 \end{aligned}$$

Das Ergebnis ist signifikant für $p < 0,005$ bei zweiseitigem Test. Die einzelnen Kurven werden sehr gut voneinander getrennt, ohne daß eine davon in einen Extrembereich abweicht.

Im Folgenden stellten wir uns die Frage, ob sich die Gruppe der Patienten, die den primären Klinikaufenthalt überlebten, von denen, die in der Klinik verstarben in bestimmten Faktoren signifikant voneinander unterscheiden.

Bei den allgemeinen Aufnahmebefunden ergaben sich für die Parameter Akute Blutungsphase, Child, Pugh, Schockindex, Koma oder deutliche cerebrale Insuffizienz, respiratorische Insuffizienz und Verdacht auf Aspiration signifikante Unterschiede. Keinen Einfluß auf die Prognose hatten das Alter, das Geschlecht, der Varizengrad, das Ausmaß des Aszites, sowie die Anzahl der vorausgegangenen Blutungen. Die Gruppe der verstorbenen Patienten zeigte signifikant höhere Aufnahmelaborwerte für GOT und Bilirubin, sowie signifikant niedrigere Werte für Albumin, g-Globuline, Quick und Thrombozyten. Kein Unterschied ergab sich für GPT, g-GT, CHE und das Hämoglobin.

Im Verlauf hatten die verstorbenen Patienten signifikant höhere Werte für den höchsten Schockindex, sowie signifikant häufiger Rezidivblutungen, Nierenversagen, respiratorisches Versagen, komatöse Zustände und Aspirationspneumonien. Keinen Einfluß auf die Letalität hatten eventuell auftretende Sklerosierungsulcera.

In Tabelle 11 sind die einzelnen Ergebnisse mit Mittelwert, Standardabweichung und statistischer Signifikanz nochmals dargestellt.

Tabelle 11: Signifikanzteste zur Letalität

a. Aufnahmebefunde

Merkmal	überlebende Patienten			verstorbene Patienten			statistische Signifikanz
Aktuelle Blutung	ja 36	nein 14		ja 21	nein 0		p < 0,01
Child (A-B-C)	A 25	B 23	C 2	A 3	B 12	C 6	p < 0,01
Pugh (A-B-C)	A 18	B 25	C 7	A 1	B 12	C 8	p < 0,01
Schockindex > 1,0 bei Aufnahme	ja 3	nein 47		ja 6	nein 15		p < 0,05
Koma oder deutliche cerebrale Insuffiz.	ja 8	nein 38		ja 8	nein 12		p < 0,05
Resp. Insuffizienz	ja 1	nein 49		ja 6	nein 15		p < 0,005
Verd. a. Aspiration vor Aufnahme	ja 2	nein 48		ja 6	nein 15		p < 0,01
Alter (Jahre)	52,1 ± 15,7			51,5 ± 13,1			nicht sign.
Geschlecht (m, w)	m 31	w 19		m 12	w 9		nicht sign.
Varizengrad (1-4)	1 2 3 4 3 24 17 2			1 2 3 4 2 6 11 2			nicht sign.
Aszites Keiner-Leicht-Schwer	29 - 10 - 5			9 - 6 - 4			nicht sign.
Bisherige Blutungen	0 1 ≥ 2 4 15 31			0 1 ≥ 2 0 11 10			nicht sign.

Tabelle 11 (Fortsetzung): Signifikanzteste zur Letalität

b. Laborwerte bei Aufnahme

Merkmal	überlebende Patienten	verstorbene Patienten	statistische Signifikanz
Albumin (g/100ml)	3,6 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,5	p < 0,05
g-Globuline (g/100ml)	1,6 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,9	p < 0,01
GOT (mU/ml)	36,5 $\pm$ 64,8	45,9 $\pm$ 26,5	p < 0,01
Bilirubin (mg/100ml)	2,2 $\pm$ 1,6	4,4 $\pm$ 4,4	p < 0,01
Quick (%)	61,9 $\pm$ 13,9	51,5 $\pm$ 12,2	p < 0,01
Thrombozyten ($\times 10^3$)	107 $\pm$ 82	63 $\pm$ 27	p < 0,02
GPT (mU/ml)	23,5 $\pm$ 24,6	28,2 $\pm$ 22,3	nicht sign.
g-GT (mU/ml)	87,5 $\pm$ 96,4	102,8 $\pm$ 182,3	nicht sign.
CHE (mU/ml)	2594 $\pm$ 1112	2691 $\pm$ 969	nicht sign.
Hb (g/100ml)	9,6 $\pm$ 2,2	8,8 $\pm$ 1,8	nicht sign.

c. Verlaufsparemeter

Merkmal	überlebende Patienten		verstorbene Patienten		statistische Signifikanz
Rezidivblutung während Klinik	ja 9	nein 41	ja 15	nein 6	p < 0,0005
höchster Schockindex	0,9 $\pm$ 0,4		1,7 $\pm$ 0,4		p < 0,0002
Nierenversagen	ja 0	nein 50	ja 13	nein 8	p < 0,0005
Koma	ja 2	nein 37	ja 16	nein 2	p < 0,0005
Resp. Insuffizienz	ja 5	nein 45	ja 20	nein 1	p < 0,0005
Verdacht auf Aspirationspneumonie	ja 6	nein 44	ja 15	nein 6	p < 0,0005
Sklerosierungsulcera	ja 35	nein 10	ja 6	nein 2	nicht sign.

4.3 Rezidivblutungen und weitere Sklerosierungssitzungen

4.3.1 Rezidivblutungen und Sklerosierungen während des primären Klinikaufenthaltes

Während eines durchschnittlichen primären Klinikaufenthaltes von 23 Tagen (± 18 , 1-92) waren im Mittel 2,7 ($\pm 0,9$, 2-6) Sklerosierungssitzungen notwendig, um die Varizen weitgehend zu veröden. Die rechnerische Kurzzeitsklerosierungsfrequenz betrug 3,4 Sklerosierungen pro Patientenmonat. Die durchschnittliche Gesamtmenge an Äthoxy-sklerol^R verringerte sich im Gegensatz zur Erstsklerosierung auf 37 ml ($\pm 16,7$, 5-80).

47 von 71 Patienten (66%) konnten rezidivblutungsfrei entlassen werden. 24 Patienten hatten während des primären Klinikaufenthaltes Rezidivblutungen, davon 14 (20%) eine, 8 (11%) zwei und 2 Patienten (3%) drei Blutungen. Das mittlere blutungsfreie Intervall betrug 8,2 Tage ($\pm 9,3$, 1-33). Es ereigneten sich während des primären Klinikaufenthaltes insgesamt 36 Rezidivblutungen. Bei einer primären Klinikverweildauer von 47 Patientenmonaten ergibt sich eine Kurzzeitblutungsfrequenz von 0,76 Blutungen pro Patientenmonat.

Ähnlich wie im Abschnitt Letalität untersuchten wir die Frage, ob sich die Patienten ohne Rezidivblutung von denen mit Rezidivblutung in bestimmten Merkmalen signifikant voneinander unterscheiden. Die Patienten mit Rezidivblutung hatten signifikant niedrigere Aufnahmelaborwerte für Quick, sowie höhere Werte für die GOT. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich für Albumin, g-Globuline, GPT, g-GT, CHE, Bilirubin, Thrombozyten und das Hämoglobin. Weiterhin hatten die Patienten mit Rezidivblutung signifikant schlechtere Child-Werte. Keinen Einfluß auf die Rezidivblutungshäufigkeit zeigten das Alter, das Geschlecht, Erosionen, Refluxösophagitiden, Sklerosierungs-

ulcera, der Varizengrad, das Ausmaß des Aszites und die Pugh-Klassifikation.

Die Ergebnisse sind mit Mittelwert, Standardabweichung und statistischer Signifikanz in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tabelle 12: Signifikanzteste zur Rezidivblutung

a. Klinische Befunde

Merkmal	ohne Rezidiv- blutung			mit Rezidiv- blutung			statistische Signifikanz	
Child (A-B-C)	A 20	B 25	C 2	A 8	B 10	C 6	p < 0,02	
Alter (Jahre)	50,5 ± 14,6			54,7 ± 15,3			nicht sign.	
Geschlecht (m, w)	m 27		w 20	m 16		w 8	nicht sign.	
Varizengrad (1-4)	1 2	2 24	3 15	4 2	1 3	2 6	3 13 2	nicht sign.
Erosionen auf Varizen	ja 21	nein 7		ja 15	nein 2		nicht sign.	
Refluxösophagitis	ja 9	nein 8		ja 4	nein 2		nicht sign.	
Aszites Keiner-Leicht-Schwer	25 - 12 - 3			13 - 4 - 6			nicht sign.	
Pugh (A-B-C)	A 14	B 26	C 7	A 5	B 11	C 8	nicht sign.	
Sklerosierungsulcera im Verlauf	ja 27	nein 10		ja 14	nein 2		nicht sign.	

Tabelle 12 (Fortsetzung): Signifikanzteste zur Rezidivblutung

b. Laborwerte bei Aufnahme

Merkmal	ohne Rezidiv- blutung	mit Rezidiv- blutung	statistische Signifikanz
GOT (mU/ml)	37,9 $\pm$ 66,9	41,9 $\pm$ 25,4	p < 0,02
Quick (%)	62,0 $\pm$ 13,8	52,7 $\pm$ 13,0	p < 0,02
Albumin (g/100ml)	3,6 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,6	nicht sign.
g-Globuline (g/100ml)	1,6 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,8	nicht sign.
GPT (mU/ml)	23,4 $\pm$ 25,2	27,8 $\pm$ 21,1	nicht sign.
g-GT (mU/ml)	95,5 $\pm$ 140	84,4 $\pm$ 97,6	nicht sign.
CHE (mU/ml)	2630 $\pm$ 1175	2608 $\pm$ 834	nicht sign.
Bilirubin (mg/100ml)	2,3 $\pm$ 1,6	3,9 $\pm$ 4,3	nicht sign.
Thrombozyten ($\times 10^3$)	106 $\pm$ 84	70 $\pm$ 35	nicht sign.
Hb (g/100ml)	9,6 $\pm$ 2,4	8,8 $\pm$ 1,2	nicht sign.

4.3.2 Langzeitsklerosierung und Langzeitblutungsprognose

Bei 37 Patienten, die nach Klinikentlassung weiterhin bei uns in ambulanter oder stationärer Behandlung waren, konnten Daten über weitere Sklerosierungen und Rezidivblutungen nach Entlassung erhoben werden. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 14,5 Monaten ($\pm$ 8,6; 1,7-30,4).

Bei diesen Patienten wurden einschließlich der Erstsclerosierung insgesamt 174 Sklerosierungen durchgeführt. Die rechnerische Langzeitsklerosierungsfrequenz betrug 0,32 Sklerosierungen pro Patientenmonat.

17 Patienten (46%) waren nach Klinikentlassung weiterhin blutungsfrei, 8 (22%) hatten eine Blutung, 12 (32%) hatten zwei und mehr Blutungen (2-8).

Während einer Gesamtbeobachtungszeit von 538 Patientenmonaten ereigneten sich 51 Rezidivblutungen. Daraus läßt sich eine Langzeitblutungsfrequenz von 0,095 Blutungen pro Patientenmonat errechnen.

4.3.3 Sklerosierungsfrequenz und Blutungshäufigkeit

Stellt man die Anzahl der Rezidivblutungen der Sklerosierungsfrequenz gegenüber, so kann man den im Folgenden dargestellten Zusammenhang erkennen.

Die 17 Patienten, die im Beobachtungszeitraum keinerlei Blutungen hatten, wurden im Durchschnitt nur 3,1 ($\pm$ 1,7, 1-6) mal sklerosiert. Die 8 Patienten mit nur einer Blutung benötigten im Mittel 4,6 ($\pm$ 2,4, 2-9) Sklerosierungen. Demgegenüber waren bei den 12 Patienten mit mehreren Blutungen im Schnitt 7 ($\pm$ 3,3, 2-11) Sklerosierungen notwendig.

Bei etwa 30% der Langzeitpatienten waren wegen mehrerer Rezidivblutungen häufige Sklerosierungssitzungen notwendig, die umgekehrt nicht zum gewünschten Sklerosierungseffekt, nämlich Blutungsschutz, führten.

4.4 Komplikationen

Wir beobachteten im Verlauf der zweieinhalb Jahre weder eine Perforation des Ösophagus, noch eine Mediastinitis. Bei 2 Patienten zeigten sich allergische Reaktionen auf das Sklerosierungsmittel Äthoxysklerol^R. In einem Fall war dies belanglos, da keine weiteren Sklerosierungen mehr notwendig waren. Bei der zweiten Patientin behandelten wir, wegen eines nicht ausreichenden Sklerosierungseffektes, mit Parafinum liquidum weiter. Es traten danach keine Zeichen einer allergischen Reaktion mehr auf.

Bei 4 Patienten entstanden nach dem Sklerosierungsbeginn Ösophagusstenosen, die jedoch ohne Ausnahme mit der Bougierung erfolgreich aufgeweitet werden konnten.

Im Verlauf der Sklerosierungsbehandlung beobachteten wir bei 41 Patienten (57,5%) mehr oder weniger ausgeprägte Sklerosierungsdefekte und Ulcerationen. Leider war es retrospektiv nicht möglich, diese Defekte hinsichtlich der Größe

und Tiefenausdehnung weiter zu klassifizieren. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Sklerosierungsulcerationen und Rezidivblutungen nachgewiesen werden. Die Patienten mit Sklerosierungsulcera erhielten bei der Erstbehandlung im Schnitt 50,7 ml ($\pm$ 24,9) Äthoxysklerol^R. Dies ist nur unwesentlich mehr, als bei den Patienten ohne Ulcerationen, die im Mittel 48,8 ml ($\pm$ 27,4) Äthoxysklerol^R erhielten. Der Unterschied ist nicht signifikant, ein Zusammenhang zwischen Menge an Sklerosierungsmittel und Ulcerationen wurde nicht nachgewiesen.

Bei 36 Patienten konnte zum Aufnahmezeitpunkt durch Röntgenaufnahmen ein Pleuraerguß sicher ausgeschlossen werden. Von diesen Patienten entwickelten 6 (16,7%) im Anschluß an die Sklerosierungsbehandlung leichte Pleuraergüsse. Unabhängig vom Sklerosierungszeitpunkt beobachteten wir beim gesamten Patientenkollektiv 11 mal (15,6%) Pleuraergüsse, die jedoch in allen Fällen gut beherrscht werden konnten und für den weiteren Verlauf bedeutungslos waren.

Als schwerwiegendste Komplikation erwiesen sich Aspirationspneumonien. Da die endgültige Diagnose retrospektiv nicht mit letzter Sicherheit zu stellen ist, beschränkten wir uns auf den Begriff Verdacht auf Aspirationspneumonie.

Bei insgesamt 21 Patienten (30%) wurde irgendwann im Verlauf der Behandlung der Verdacht auf eine Aspirationspneumonie geäußert.

Davon muß man 8 Patienten abtrennen, die bereits mit dem Verdacht auf eine Aspiration in die Klinik eingeliefert wurden. Diese 8 Patienten hatten signifikant häufiger einen Schockindex über 1,0 ($p < 0,001$) und eine Enzephalopathie ($p < 0,05$) bei Aufnahme. Vier von ihnen verstarben direkt an den Folgen eines respiratorischen Versagens, ohne daß andere Vitalfunktionsstörungen erschwerend hinzutraten.

Bei den verbleibenden 13 Patienten wurde der Verdacht auf eine Aspiration erst nach der Sklerosierungsbehandlung geäußert. Diese Patienten waren bei der Erstsklerosierung

ohne Ausnahme intubiert, sodaß die Endoskopie als Ursache einer Aspiration wenig wahrscheinlich ist. Eine laufende Blutung bei der Erstuntersuchung war hier signifikant häufiger ($p < 0,05$) anzutreffen. Keiner von ihnen verstarb direkt an den Folgen einer respiratorischen Insuffizienz. In Tabelle 13 sind die Komplikationen noch einmal zusammengefaßt.

Tabelle 13: Komplikationen

Art der Störung	Beobachtete Anzahl von Patienten
Perforation	0
Mediastinitis	0
Allergische Reaktion auf Äthoxysklerol ^R	2
Stenosierung des Ösophagus	4
Sklerosierungsdefekte und Ulcera	41 (58%)
Pleuraerguß / Pleuritis im Verlauf	11 (16%)
Verdacht auf Aspiration vor Aufnahme	8 (11%)
nach Erstbehandlung	13 (18%)

5. Diskussion

5.1 Letalität

5.1.1 Letalität im Literaturvergleich

Wir konnten in unserer retrospektiven Studie eine primäre Blutstillungsrate von 96%, eine primäre Klinikletalität von 30% und eine Einjahresletalität von 50% verzeichnen. Unsere Ergebnisse stimmen damit in etwa überein mit denen von Johnston (36), Alwmark (1), Kjaergaard (39), Mane-gold (48) und Paquet (59). Die Literaturergebnisse im Vergleich zu den eigenen sind in Tabelle 14 übersichtlich dargestellt.

Tabelle 14: Blutstillungsraten und Letalitätsquoten in der Literatur

a. kontrollierte Studien

	Sklerotherapie- gruppe	Kontroll- gruppe
Terblanche 1979 (79) (n = 36)	Kein signifikanter Unterschied bzgl. der Letalität	
Macdougall 1982 (47) (n = 40)	25%	42%
	Einjahresletalität (p < 0,024)	
C.E.V.S.Project 1984 (80) (n = 187)	Signifikant bessere Ergebnisse (p < 0,03) für Sklerotherapie- gruppe bzgl. Langzeitletalität	

Tabelle 14 (Fortsetzung): Blutstillungsraten und Letalitätsquoten in der Literatur

b. nicht kontrollierte klinische Studien

	Blutung beherrscht	Klinik- letalität	Einjahres- letalität
Eigene Ergebnisse (n = 71)	96%	30%	50%
Johnston 1973 (36) (n = 194)	93%	18%	-
Alwmark 1982 (1) (n = 50)	95%	14%	30%
Kjaergaard 1982 (39) (n = 61)	90%	31%	53%
Brunner 1982 (9) (n = 41)	-	0%	10%
Manegold 1982 (48) (n = 162)	-	28%	-
Paquet 1984 (59) (n = 1224)	-	15%	-

Ein Vergleich der einzelnen Studien zur Sklerosierungstherapie der Ösophagusvarizenblutung ist aus folgenden Gründen prinzipiell problematisch:

5.1.1.1 Selektionskriterien der prospektiven Studien

Die Selektionskriterien der prospektiven kontrollierten Studien führen zu einem prognostisch günstigen Patientengut und zu vergleichsweise günstigen Letalitätsquoten. Macdougall (47) schloß beispielsweise in seiner kontrollierten Studie 31 von 141 Patienten aus, darunter 9 Patienten wegen rapider Verschlechterung des Gesundheitszu-

standes und Todes innerhalb von 48 Stunden. Demgegenüber wurde bei unseren Patienten keine Selektion vorgenommen.

5.1.1.2 Problematik der Child- und Pugh-Klassifikation

Der oft praktizierte Versuch anhand der Child-Klassifikation (12) das eigene Patientengut mit dem anderer Studien zu vergleichen, muß mit äußerster Skepsis betrachtet werden. Da Child keine exakten Einteilungskriterien angibt, treten Probleme dann auf, wenn die Parameter eines Patienten in verschiedenen Child-Klassen liegen. Die Zuordnung eines Kranken in eine Child-Klasse ist in diesen Fällen nicht eindeutig möglich. Werden solche Patienten systematisch in eine günstigere oder ungünstigere Child-Klasse eingeteilt, können sich erhebliche Verschiebungen der Klassenstärken ergeben.

Diesen Nachteil versucht Pugh mit seinem modifizierten Punktesystem zu umgehen (64). Statt des wenig aussagekräftigen und subjektiven Parameters Ernährungszustand wird der Prothrombinindex (Quick) berücksichtigt. Durch exakt definierte Punktegrenzen ist die Zuordnung eines Patienten in eine Pugh-Klasse eindeutig möglich. Die Pugh-Klassifizierung ist deshalb die praktikablere Methode die Leberfunktion eines Patienten zu beurteilen. Sie wird jedoch von zu wenigen Autoren angewandt, um allgemeines Vergleichskriterium sein zu können.

5.1.1.3 Vitalfunktionsstörungen bei Aufnahme

Die Child- und Pugh-Klassifikationen entstanden als Maß für die Leberfunktion, um die Shuntfähigkeit eines Patienten im Intervall zu beurteilen. Die Kenntnis der Leberfunktion reicht jedoch alleine nicht aus, die Überlebensprognose richtig abzuschätzen. Wie Tabelle 4 zeigt, hatten bei Klinikaufnahme 29 (41%) von 71 Patienten in unserer Studie eine oder mehrere Vitalfunktionsstörungen,

die sich oft erst nach Tagen auf die Leberfunktion, sowie auf die Überlebensprognose auswirken. Ein Schockindex über 1,0, ein höherer Enzephalopathiegrad und eine respiratorische Insuffizienz bei Aufnahme waren signifikant häufiger anzutreffen bei Patienten, die während des primären Klinikaufenthaltes verstarben, im Vergleich zu Patienten, die überlebten. Angaben über Vitalfunktionsstörungen bei Aufnahme werden in keiner der oben genannten Studien gemacht. Ein Vergleich ist deshalb problematisch.

5.1.1.4 Technische Aspekte

Die Frage, ob die unterschiedliche Injektionstechnik (intravasal versus paravasal) verschiedener Autoren einen Einfluß auf die Überlebensprognose hat, läßt sich aus den vorliegenden Zahlen nicht beantworten.

Zumindest auffallend sind die günstigen Ergebnisse von Brunner (9). Die von ihm entwickelte modifizierte intravasale Injektionstechnik wurde in der Einleitung beschrieben. Den günstigen Ergebnissen steht jedoch der hohe personelle und apparative Aufwand entgegen. Unter Notfallbedingungen ist die Methode in der Praxis kaum realisierbar. Es bleiben weitere Ergebnisse von Brunner an einem größeren Patientengut abzuwarten.

5.1.2 Letalität im Vergleich zur konservativen Therapie

Die Ösophagusvarizenblutung ist unter alleiniger konservativer Therapie mit einer primären Letalität bis ca. 60% (26,58) belastet. Die Einjahresüberlebensrate beträgt etwa 35% (53). In kontrollierten Studien bestätigte sich ein günstiger Effekt der Sklerosierungstherapie der Ösophagusvarizenblutung auf die Überlebensprognose und die Rezidivblutungsrate. Macdougall (47) konnte eine Einjahresüberlebensrate von 75% für die Gruppe der Patienten,

die mit der Sklerosierungstherapie behandelt wurden, gegenüber 58% Einjahresüberlebensrate für die Kontrollgruppe, verzeichnen. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,024$). Die Studie des Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project beobachtete eine signifikant bessere Langzeitüberlebensrate für die Sklerosierungstherapie im Vergleich zur konservativen Therapie (80). Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 a dargestellt.

Im Einklang dazu stehen die Literaturergebnisse der nicht kontrollierten Studien, sowie die eigenen Beobachtungen, die sämtlich günstiger liegen als die oben genannten Zahlen für das rein konservative Vorgehen.

5.1.3 Letalität im Vergleich zur Shunt-Chirurgie

In einer kürzlich erschienenen prospektiven Studie von Cello wurde die endoskopische Sklerosierungstherapie mit dem portocavalen Shunt an einem nicht selektionierten Krankengut, mit ausschließlich Child C-Patienten, verglichen (11). Dabei konnte kein Unterschied in den beiden Therapieformen bezüglich der Überlebensrate festgestellt werden. Da die Sklerosierungstherapie erwiesenermaßen günstigere Ergebnisse liefert als das rein konservative Vorgehen, würde die Arbeit von Cello für den portocavalen Shunt an Child C-Patienten ebenfalls günstigere Ergebnisse im Vergleich zum konservativen Therapiekonzept implizieren. Im Gegensatz dazu belegen jedoch mehrere Studien, daß durch elektive Shuntoperationen im Vergleich zum konservativen Vorgehen keine Verlängerung der Lebenserwartung erreicht werden kann (22,25,66,68). Angesichts dieser Ergebnisse überraschen die Zahlen von Cello, und man muß sich fragen, ob seiner Studie tatsächlich ausschließlich Patienten der Gruppe Child C zugrunde lagen. Patienten des Child-Stadiums C mit Koma und Gerinnungsstörungen gelten im allgemeinen als nicht operabel.

Die schlechten Ergebnisse der Notshuntoperationen belegen diese Aussage (24,54). Auf die Problematik der Child-Klassifizierung wurde bereits hingewiesen. Allen Shunt-Studien mit günstigen Überlebensraten liegt ein mehr oder weniger selektioniertes Krankengut mit Patienten der Gruppe Child A und Child B zugrunde. Die Frage, ob die Sklerosierungstherapie oder die Shuntchirurgie günstigere Ergebnisse aufweist, läßt sich deshalb pauschal nicht entscheiden. Die Shunt-Methoden sind jedoch technisch und personell sehr aufwendig und führen nur in hochspezialisierten Zentren zu befriedigenden Ergebnissen.

Die Sklerosierungstherapie ist dagegen ohne großen Aufwand durchführbar, für jeden Patienten geeignet, wenig belastend und wesentlich billiger als Shuntoperationen (11).

5.1.4 Läßt sich die Indikation zur Sklerosierungstherapie durch die Bestimmung verschiedener Parameter bei Aufnahme einschränken?

Obwohl die Sklerosierungstherapie auch bei Patienten in schlechtem Zustand angewendet werden kann und die Ergebnisse ermutigend sind, bleibt doch fraglich, ob Patienten mit sehr schlechter Leberfunktion und schweren Begleiterkrankungen von der Sklerosierung profitieren.

Als prognostisch ungünstig für den Verlauf erwiesen sich in unserer Studie niedrige Laborwerte für Albumin, g-Globuline, Quick, Thrombozyten und Hb, hohe Laborwerte für GOT und Bilirubin, eine Eingruppierung in Child C und Pugh C und das zusätzliche Auftreten einer oder mehrerer Vitalfunktionsstörungen vor oder nach Klinikaufnahme, wie hoher Schockindex, Koma und respiratorische Insuffizienz. Die Beobachtung signifikant niedrigerer g-Globulinwerte für verstorbene Patienten im Vergleich zu Überlebenden Patienten in unserer Studie widerspricht der allgemeinen Lehrmeinung, daß Patienten mit prognostisch ungünstiger

chronisch persistierender Hepatitis in der Regel höhere g-Globulinwerte haben als Patienten mit prognostisch günstigeren Lebererkrankungen. Die Ursachen dieses Widerspruchs konnten retrospektiv nicht geklärt werden. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme reichen die greifbaren prognostischen Parameter jedoch nicht aus, um von vorneherein auf eine Sklerosierungsbehandlung verzichten zu können. In unserem Krankengut überlebten immerhin 25% der Patienten aus Child-Klasse C und 47% der Patienten aus Pugh-Klasse C den primären Klinikaufenthalt.

5.2 Rezidivblutungen

5.2.1 Sklerosierung zur Blutstillung?

Das spontane Stehen der akuten Ösophagusvarizenblutung durch konservative Behandlungsmaßnahmen oder Sondentamponade ist bei Erstsklerosierung die Regel. Wir beobachteten während der Erstsklerosierung nur bei 9 Patienten eine laufende Blutung. Davon gelang es bei 6 Patienten durch Umspritzen der Blutungsquelle die Blutung zu stillen. In Übereinstimmung mit den Literaturergebnissen (siehe Tabelle 14 b) war es uns möglich durch Kombination von konservativen Maßnahmen, Sondentamponade vor Aufnahme und Sklerosierungsbehandlung bei Aufnahme die Ösophagusvarizenblutung bei 68 von 71 Patienten (96%) zu beherrschen.

5.2.2 Rezidivblutungen

5.2.2.1 Das Problem der frühen Rezidivblutung

34% unserer Patienten hatten während des primären Klinikaufenthaltes nach durchschnittlich 8 Tagen ihre erste Rezidivblutung. Ähnliche Ergebnisse beobachteten auch andere Autoren:

Macdougall (47) berichtete, daß 22 (43%) seiner sklerosierten Patienten Rezidivblutungen hatten, davon 20 Patienten (39%) im kurzen Intervall, bevor alle Ösophagusvarizen verödet waren. Paquet (59) beobachtete während der ersten Behandlungsphase bei 30% seiner Patienten Rezidivblutungen. In der Studie des Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project (80) fanden sich innerhalb der ersten 40 Tage nach Sklerosierungsbeginn keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivblutungshäufigkeit zwischen der Patientengruppe, die mit der Sklerosierungstherapie behandelt wurde, und der Kontrollgruppe. Diese Zahlen verdeutlichen, daß durch die Sklerosierungstherapie eine frühe Rezidivblutung nicht verhindert werden kann.

In unserer Studie zeigten sich mehrere Parameter, die auf eine frühe Rezidivblutung hindeuteten. Die Patienten mit Rezidivblutung während des primären Klinikaufenthaltes hatten häufiger Stadien Child C, höhere Aufnahmelaborwerte für die GOT und niedrigere Laborwerte für den Quick-Wert. Diese Ergebnisse waren sämtlich signifikant. Lebrech (40) und Paquet (57,58) fanden ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit Varizengrad 3 und 4. Auch in unserer Studie hatten Patienten mit Rezidivblutung während des primären Klinikaufenthaltes häufiger die Varizengrade 3 und 4. Das Ergebnis war jedoch nur bei einseitigem Test signifikant ($p < 0,05$), nicht aber bei zweiseitigem Test.

Insgesamt läßt sich mit Vorbehalt sagen, daß bei Patienten mit Varizengrad 3 und 4, niedrigem Quick-Wert (<60%) und bei Patienten im Stadium Child C häufiger mit Rezidivblutungen zu rechnen ist.

5.2.2.2 Langzeitblutungsrate im Literaturvergleich

Die Langzeitblutungsrate unserer Patienten betrug während einer mittleren Beobachtungszeit von 14,5 Monaten 0,095 Blutungen pro Patientenmonat.

In zwei prospektiven, kontrollierten Studien wurde zu diesem Punkt Stellung genommen (47,79). Macdougall hatte in der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) häufiger Rezidivblutungen im Vergleich zur Patientengruppe, die mit der Sklerosierungstherapie behandelt wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefaßt.

Tabelle 15: Langzeitblutungsfrequenz

	Blutungsrisiko pro Patientenmonat Sklerosierungs- gruppe	Kontroll- gruppe
Eigene Ergebnisse (n = 71)	0,095	-
Terblanche 1979 (79) (n = 36)	0,067	0,264
Macdougall 1982 (47) (n = 40)	0,07	0,19 ($p < 0,01$)

Unter Berücksichtigung der Selektionskriterien der beiden prospektiven kontrollierten Studien mit einem günstigen Patientenkollektiv sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit denen von Terblanche und Macdougall. Die hohe Blutungswahrscheinlichkeit von etwa 0,2 Ereignissen pro Patienten-

monat bei konservativer Therapie läßt sich mit der Langzeitsklerosierung effektiv vermindern.

Die Langzeitsklerosierungstherapie bietet einer großen Patientengruppe (70%) dauerhaften Schutz vor einer Rezidivblutung. 17 Patienten unserer Studie waren in der Langzeitbeobachtung völlig rezidivblutungsfrei, 8 Patienten hatten lediglich eine Rezidivblutung.

5.2.3 Therapieversager

Bei 12 von 37 Patienten traten in der Langzeitbeobachtung trotz häufiger Sklerosierungssitzungen ($7 \pm 3,3$; 2-11) 2 - 8 Rezidivblutungen auf. Das bedeutet, daß bei ca. 30% der langzeitbeobachteten Patienten die Sklerosierungstherapie nicht zum gewünschten Erfolg führte.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen andere Autoren:

Paquet (59) beobachtete bei 28% seiner Patienten nach Abschluß der ersten Sklerosierungsphase Rezidivblutungen. Er mußte 35% seiner Patienten alle vier bis sechs Monate resklerosieren.

Alwmark (1) führte bei 12 von 50 Patienten (24%) wegen mehrerer Rezidivblutungen chirurgische Maßnahmen durch, davon 8 mal elektive portosystemische Shunts, 2 mal elektive Devascularisationsoperationen des Magens und 2 mal portosystemische Not-Shuntoperationen. Allerdings macht der Autor keine Angaben über seine Operationsergebnisse. In der erwähnten Studie von Cello (11) traten nach Shuntoperation signifikant weniger Rezidivblutungen auf, als nach Sklerosierungsbehandlung.

Diese Ergebnisse unterstreichen unser Vorgehen, Patienten der Child-Gruppe A und B nach mehr als zwei Rezidivblutungen in der Langzeitbeobachtung einer Shuntoperation zuzuführen.

5.3 Komplikationen

Als Komplikationen der Sklerosierungsbehandlung werden in der Literatur Cardiastenosen mit bis zu 14% Häufigkeit, Perforationen des Ösophagus und Mediastinitiden mit bis zu 7% Häufigkeit, kleinere Pleuraergüsse mit bis zu 77% Häufigkeit und Aspirationspneumonien mit bis zu 6% Häufigkeit angegeben (1,9,27,31,36,39,48,59,79,80).

Wir beobachteten dagegen in unserem Krankengut keine Perforation des Ösophagus und keine Mediastinitis.

Die in unserer Studie mit 6% Häufigkeit aufgetretenen Cardiastenosen konnten wir stets aufbougieren. Dies bestätigt andere Autoren (47,48).

Allergische Reaktionen auf Äthoxysklerol^R bei der Sklerosierung von Ösophagusvarizen sind in der Literatur nicht beschrieben. Die beiden Allergiefälle in unserem Patientengut wurden durch Austestung belegt. Beide Patienten überstanden den Zwischenfall komplikationslos, sodaß das Risiko bezüglich allergischer Reaktionen insgesamt als gering zu betrachten ist.

16% unserer Patienten hatten im Verlauf Pleuraergüsse, die aber in sämtlichen Fällen keine klinische Bedeutung hatten. Dies steht im Einklang zu den Beobachtungen von Brunner (9) und Janson (31).

Bei mehr als der Hälfte unserer Patienten (58%) traten Sklerosierungsulcera auf. Hamm (27) vermutete einen Zusammenhang zwischen Menge an Sklerosierungsmittel und Ausdehnung der Ösophagusnekrosen. Dies konnten wir nicht bestätigen. Es zeigte sich in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen Menge an Sklerosierungsmittel und Häufigkeit von Sklerosierungsulcerationen.

Die Frage, ob Sklerosierungsulcerationen die Voraussetzung für die häufigen frühen Rezidivblutungen darstellen, ließ sich retrospektiv nicht klären. Bei Patienten mit Sklerosierungsdefekten traten zwar etwas häufiger Rezidivblutungen auf als bei Patienten ohne Ulcerationen, der Unter-

schied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Frage müßte prospektiv unter Berücksichtigung von Anzahl und Ausdehnung der Ulzerationen untersucht werden.

Aspirationspneumonien waren in unserer Studie die schwerwiegendste Komplikation im Verlauf der Sklerosierungsbehandlung. Bei 8 Patienten wurde bereits bei Aufnahme der Verdacht auf eine Aspiration geäußert, bei 13 Patienten erst im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes.

4 Patienten verstarben direkt an den Folgen der respiratorischen Insuffizienz nach Aspiration, bei 3 weiteren Patienten war die respiratorische Insuffizienz nach Aspiration eine wichtige Teilursache des Todes.

In diesem Zusammenhang taucht die Frage auf, ob die Aspiration als direkte Sklerosierungskomplikation oder als Folge der Ösophagusvarizenblutung zu sehen ist. Bei der Analyse der Daten ergab sich, daß die 4 Patienten, die direkt an der respiratorischen Insuffizienz verstarben, bereits vor Aufnahme aspiriert hatten. Die 13 Patienten, bei denen erst im Verlauf der Behandlung der Verdacht auf eine Aspiration geäußert wurde, waren bei der Erstsclerosierung ausnahmslos intubiert. Eine Aspiration während der Endoskopie ist somit unwahrscheinlich. Sie muß als vorausgegangene Komplikation der Ösophagusvarizenblutung betrachtet werden. Gestützt wird diese Aussage durch Ergebnisse der kontrollierten Studie des Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project (80). Aspirationen und Aspirationspneumonien waren mit 6% in der Sklerotherapiegruppe gleich häufig wie in der Kontrollgruppe anzutreffen. Alle Patienten mit deutlicher Enzephalopathie und den Zeichen eines großen Blutverlustes in den Magen sind potentiell aspirationsgefährdet und sollten deshalb in Intubationsnarkose sklerosiert werden.

In unserer Studie war keine der beobachteten Sklerosierungskomplikationen direkte Todesursache. Die Sklerosierungstherapie ist deshalb eine, an der Gesamtsituation gemessen risikoarme, den Patienten wenig belastende Methode zur Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung.

5.4 Todesursachen

Der Tod eines Individuums ist in der Regel nicht auf eine Ursache zurückzuführen, sondern multifaktoriell bedingt (43). Wir verwendeten deshalb bei der Analyse der Todesursachen den Begriff des Multiorganversagens.

Bei insgesamt 14 Patienten der 21 während des primären Klinikaufenthaltes Verstorbenen führten gleichzeitig mehrere Vitalfunktionsstörungen zum Tode. Im Vordergrund standen bei 11 Patienten Rezidivblutungen mit Schockorganen, bei 11 Patienten ein Koma hepaticum und bei 7 Patienten eine respiratorische Insuffizienz.

Auf das Koma hepaticum hat die Sklerosierungstherapie keinen Einfluß. Der hohe Anteil von Rezidivblutungen während des Klinikaufenthaltes ist auf einen noch ungenügenden Sklerosierungseffekt zurückzuführen. Zur Varizenverödung werden mindestens 2-3 Sitzungen und 2-3 Wochen Zeit benötigt. Vermeidbar scheinen die Todesfälle durch respiratorisches Versagen nach Aspiration. Durch konsequente Intubation aspirationsgefährdeter Patienten, Absaugen von Mageninhalt, Schocktherapie und intensivmedizinische Überwachung bereits vor Klinikaufnahme lassen sich möglicherweise Aspirationen mit nachfolgenden respiratorischen Komplikationen verhindern.

Abschließend bleibt festzustellen, daß keine der Todesursachen Folge der Sklerosierungstherapie war.

6. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie analysierten wir die Daten von 71 nicht ausgewählten Patienten mit Ösophagusvarizen und Ösophagusvarizenblutung, die im Zeitraum vom 1.6.1980 bis 31.12.1982 an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München einer Sklerosierungstherapie zugeführt wurden. Die statistische Aufarbeitung der mit einem standardisierten Fragebogen erfaßten Daten erfolgte mit dem Logrank-Test für kumulative Überlebenskurven, dem Wilcoxon-Test für stetige Daten, dem Chi-Quadrat-Test für Kontingenztafeln und dem Exakten-Fisher-Test für Kontingenztafeln bei Erwartungswerten kleiner als 3.

Zur Sklerosierungsbehandlung verwendeten wir ausschließlich flexible Endoskope der Firma Olympus (Gif Q, Gif D3, Gif P2). Die Varizen wurden in mehreren Sitzungen mit möglichst paravasaler Injektionstechnik unter Verwendung des Sklerosierungsmittels Äthoxysklerol^R 1% (Kreusler) verödet.

Von den 71 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren konnten 8 (11%) dem Child-Stadium C und 15 (21%) dem Pugh-Stadium C zugerechnet werden. 29 Patienten (41%) hatten bei Klinikaufnahme bereits eine oder mehrere Vitalfunktionsstörungen, wie Schockindex größer als 1,0, Nierenversagen, Enzephalopathie oder respiratorische Insuffizienz.

Die Klinikletalität während des primären Aufenthaltes betrug 30%, die Einjahresletalität 50%. Patienten mit den Child- und Pugh-Stadien C hatten hochsignifikant schlechtere primäre Überlebensraten als Patienten mit Child- und Pugh-Stadien A und B. Die während des primären Klinikaufenthaltes verstorbenen Patienten waren signifikant häufiger in einer akuten Blutungsphase, hatten bei Aufnahme signifikant häufiger ein höheres Child- und Pugh-Stadium, höhere Schockindizes, Koma oder deutliche cerebrale Insuffizienz, respiratorische Insuffizienz und Verdacht auf

Aspiration. Außerdem zeigten sie bei Aufnahme signifikant höhere Laborwerte für GOT und Bilirubin, sowie signifikant niedrigere Werte für Albumin, g-Globuline, Quick und Thrombozyten. Als prognostisch besonders ungünstig für die Überlebensrate erwiesen sich die Verlaufsparemeter hoher Schockindex, Rezidivblutungen, Nierenversagen, komatöse Zustände, Aspirationspneumonien und respiratorisches Versagen. Haupttodesursachen waren gastrointestinale Rezidivblutungen mit Schockorganen, das Koma hepaticum und die respiratorische Insuffizienz.

Während des primären Klinikaufenthaltes waren 66% der Patienten rezidivblutungsfrei, 20% der Patienten hatten eine, 11% zwei und 3% drei Rezidivblutungen. Die Patienten mit Rezidivblutung während des primären Klinikaufenthaltes zeigten bei Aufnahme signifikant niedrigere Laborwerte für den Quick-Wert, signifikant höhere Werte für die GOT und signifikant schlechtere Child-Stadien. Während einer Gesamtbeobachtungszeit von 14,5 Monaten betrug die Langzeitblutungsfrequenz 0,095 Blutungen pro Patientenmonat. Bei etwa 30% der mit der Sklerosierungstherapie behandelten Patienten traten in der Langzeitbeobachtung trotz häufiger Sklerosierungssitzungen mehrere Rezidivblutungen auf. An Komplikationen im Zusammenhang mit der Sklerosierungstherapie beobachteten wir bei 2 Patienten allergische Reaktionen auf Äthoxysklerol^R, bei 4 Patienten eine Stenose des Ösophagus, die jedoch in jedem Fall aufgebaut werden konnte, bei 41 Patienten Sklerosierungsdefekte bzw. -ulcerationen und bei 11 Patienten klinisch nicht relevante Pleuraergüsse.

Die hohe Zahl von potentiellen Aspirationen vor (11%) und nach (18%) Erstbehandlung muß auf die Grunderkrankung zurückgeführt werden und darf nicht als Folge der Sklerosierungsbehandlung gesehen werden. Keiner unserer Patienten verstarb direkt an Komplikationen der Sklerosierungstherapie.

Unsere Ergebnisse der Sklerosierungstherapie der Ösophagus-

varizenblutung, insbesondere Letalitätsraten und Langzeitblutungsfrequenz, stimmen mit Literaturergebnissen dieser Behandlungsmethode überein. Im Vergleich zum rein konservativen Vorgehen bietet die Sklerosierungstherapie der Ösophagusvarizenblutung deutlich günstigere Überlebensraten und eine deutlich günstigere Langzeitblutungsfrequenz. Im Vergleich zur Shunt-Chirurgie kann die Sklerosierungstherapie an einem nicht selektionierten Patientengut ohne großen Aufwand und ohne wesentliches Risiko durchgeführt werden.

Rezidivblutungen können erst nach mehreren Sklerosierungssitzungen und nach weitgehender Verödung aller Varizenstränge mit großer Sicherheit verhindert werden.

Die Sklerosierungstherapie ist eine, an der Gesamtsituation des Patienten gemessen risikoarme und wenig belastende Methode zur Behandlung der Ösophagusvarizenblutung.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme reichen die greifbaren prognostischen Parameter nicht aus, um bestimmte Patientengruppen von der Sklerosierungsbehandlung auszuschließen. Die Sklerosierungstherapie muß deshalb derzeit für alle Patienten mit Ösophagusvarizen und Ösophagusvarizenblutung als Behandlungsmethode der ersten Wahl bezeichnet werden.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Alwmark, A.; Bengmark, S.; Börjesson, B.; Gullstrand, P.; Joelsson, B.: Emergency and Long-Term Transesophageal Sclerotherapy of Bleeding Esophageal Varices, A Prospective Study of 50 Consecutive Cases. Scand. J. Gastroenterology 17 (1982), S.409-412.
- 2 Baker, L.A.; Smith, C.; Liebermann, G.: The natural history of esophageal varices. Amer. J. Med. 26 (1959), S.228-237.
- 3 Becker, H.D.: Umstechungen und andere lokale chirurgische Maßnahmen. In: Siewert, J.R.; Blum, A.L.; Farthmann, E.H.; Lankisch, P.G.: Notfalltherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York (1982), S.149-162.
- 4 Beppu, K.; Inokuchi, K.; Koyanagi, N. et al.: Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. Gastroint. Endoscopy 27 (1981), S.213.
- 5 Berchtold, R.: Pfortaderhochdruck. In: Chirurgie der Gegenwart Band 2. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore (1977).
- 6 Berchtold, R.: Soll man Patienten mit portaler Hypertension operieren? Schweiz. med. Wschr. 108 (1978), S.1046-1049.
- 7 Bode, J.Ch.: Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung der chronischen Lebererkrankungen. In: Goebell, H.; Hotz, J.; Farthmann, E.H.: Der chronisch Kranke in der Gastroenterologie. Springer, Berlin (1984), S.502-510.
- 8 Bode, J.Ch.: Stationäre Heilbehandlung bei Leberkranken. Kassenarzt 19 (1979), S.12.

- 9 Brunner, G.; Harke, U.: Therapie blutender Ösophagusvarizen. Dtsch. Med. Wschr. 107 (1982), S.1791-1795.
- 10 Brunswig, D.; Liehr, H.: Die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung mit der Linton-Nachlas-Sonde. Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972), S.502-507.
- 11 Cello, J.P.; Grendell, J.H.; Crass, R.A.; Trunkey, D.D.; Cobb, E.E.; Heilbron, D.C.: Endoscopic sclerotherapy versus portocaval shunt in patients with severe cirrhosis and variceal hemorrhage. The New Engl. J. of Med. 311 (1984), S.1589-1594.
- 12 Child, C.G.; Turcotte, J.G.: Surgery and portal hypertension. In: Child, C.G.: The liver and portal hypertension. W.B. Saunders Co. (1964), S.1-85.
- 13 Conn, H.O.; Leevy, C.M.; Vlahcevic, Z.R.; Rodgers, J.B.; Maddrey, W.C.; Seeff, L.; Levy, L.L.: Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portalsystemic encephalopathy. A double-blind controlled trial. Gastroenterology 72 (1977), S.573-583.
- 14 Conn, H.O.; Lindenmuth, W.W.: Prophylactic portocaval anastomosis in patients with esophageal varices. The New Engl. J. of Med. 279 (1968), S.725.
- 15 Conn, H.O.; Simpson, J.A.: Excessive Mortality Associated With Balloon Tamponade of Bleeding Varices. A Critical Reappraisal. JAMA 202 (1967), S.587-591.
- 16 Cottier, H.: Pathogenese. Springer, Berlin (1980).
- 17 Crafoord, C.; Frenckner, P.: New Surgical Treatment of Varicous Veins of the Oesophagus. Acta Oto-Laryngologica 27 (1939), S.423-429.

- 18 Czygan, P.; Seitz, H.; Kommerell, B.: Ätiologie und Pathogenese der intrahepatischen Hypertension. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.11-18.
- 19 Davis, G.R.; Santa Ana, C.A.; Morawski, S.G.; Fordtran, J.S.: Development of a Lavage Solution Associated with Minimal Water and Electrolyte Absorption or Secretion. Gastroenterology 78 (1980), S.991-995.
- 20 Denck, H.: Die endoskopische Behandlung von Ösophagusvarizen. Chirurg 48 (1977), S.212-218.
- 21 Eckardt, V.F.: Spielt der Reflux für die Auslösung einer Ösophagusvarizenblutung eine Rolle? In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.195-200.
- 22 Eckardt, V.F.; Ewe, K.: Shunt-Therapie bei portaler Hypertension? Dtsch. Med. Wschr. 106 (1981), S.387-389.
- 23 Eckardt, V.F.; Grace, N.D.: Gastroesophageal Reflux and Bleeding Esophageal Varices. Gastroenterology 76 (1979), S.39-42.
- 24 Eßer, G.; Gütgemann, A.: Die akute Ösophagusvarizenblutung. Ein Aufruf zu aktiver Therapie. Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969), S.1476-1483.
- 25 Galambos, J.T.; Warren, D.W.; Rudmann, D.; Smith, R.B.; Salam, A.A.: Selective and total shunts in the treatment of bleeding varices (a randomized controlled trial). The New Engl. J. of Med. 295 (1976), S.1089.

- 26 Gallenkamp, H.; Liehr, H.: Aspekte zur Therapie der Ösophagusvarizenblutung. Med. Welt 32 (1981), S.393-397.

- 27 Hamm, B.; Altenähr, E.: Morphologische Befunde am distalen Ösophagus nach Sklerosierung blutender Varizen. Dtsch. Med. Wschr. 107 (1982), S.293-298.

- 28 Hirner, A.; Häring, R.; Karavias, Th.: Notshuntoperationen. In: Siewert, J.R.; Blum, A.L.; Farthmann, E.H.; Lankisch, P.G.: Notfalltherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York (1982), S.163-180.

- 29 Hoevels, J.: Perkutane transhepatische Verödung von Ösophagusvarizen. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.101-104.

- 30 Jackson, F.C.; Perrin, E.B.; Smith, A.G.; Dagradi, A.E.; Nadal, H.M.: A clinical investigation of the portocaval shunt. Survival analysis of the prophylactic operation. Amer. J. Surg. 115 (1968), S.22.

- 31 Janson, R.; Thelen, M.; Paquet, K.J.: Mediastinale und pulmonale Komplikationen der Sklerosierungsbehandlung von Ösophagusvarizen. Fortschr. Röntgenstr. 124 (1976), S.44-47.

- 32 Japanese Research Society For Portal Hypertension (Chairman: K. Inokuchi): The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. Jpn. J. Surg. 10 (1980), S.84.

- 33 Jenkins, S.A.; Baxter, J.N.; Corbett, W.; Devitt, P.; Ware, J.; Shields, R.: A prospective randomised controlled clinical trial comparing somatostatin and vasopressin in controlling acute variceal haemorrhage. *British Medical Journal* 290 (1985), S.275-278.
- 34 Jessen, K.: Endoskopische Diagnostik der Ösophagusvarizenblutung. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.35-38.
- 35 Johnson, A.G.: Injection sclerotherapy in the emergency and elective treatment of oesophageal varices. *Ann. Royal Coll. Surg. Engl.* 59 (1977), S.497-501.
- 36 Johnston, G.W.; Rodgers, H.W.: A review of 15 years' experience in the use of sclerotherapy in the control of acute haemorrhage from oesophageal varices. *Brit. J. Surg.* 60 (1973), S.797-800.
- 37 Kiefhaber, K.; Kiefhaber, P.: Laserkoagulation blutender Ösophagusvarizen. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.91-96.
- 38 Kiefhaber, P.; Moritz, K.; Heldwein, W.; Lehnert, P.; Weidinger, P.: Endoskopische Blutstillung blutender Ösophagus- und Magenvarizen mit einem Hochleistungs-Neodym-Yag-Laser. In: Demling, L.; Rösch, W.: Operative Endoskopie 1979. Acron Verlag, Berlin (1979), S.19-26.

- 39 Kjaergaard, J.; Fischer, A.; Miskowiak, J.; Lindahl, F.; Baden, H.: Sclerotherapy of Bleeding Esophageal Varices, Long-Term Results.
Scand. J. Gastroenterology 17 (1982), S.363-367.
- 40 Lebrech, D.; de Fleury, P.; Rueff, B.; et al.: Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. Gastroenterology 79 (1980), S.1139-1144.
- 41 Lebrech, D.; Hillon, P.; Muñoz, C.; Goldfarb, G.; Nouel, O.; Benhamou, J.P.: The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: A hemodynamic study. Hepatology 2 (1982), S.523-527.
- 42 Lebrech, D.; Poynard, T.; Hillon, P.; Benhamou, J.P.: Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A controlled study. The New Engl. J. of Med. 305 (1981), S.1371-1374.
- 43 Leiss, J.: Die Todesursache unter individual-pathologischen Gesichtspunkten. Dtsch. Med. Wschr. 107 (1982), S.1069-1072.
- 44 Linton, R.R.: The emergency and definitive treatment of bleeding esophageal varices. Gastroenterology 24 (1953), S.1-9.
- 45 Lunderquist, A.; Vang, J.: Transhepatic catheterization and obliteration of the coronary vein in patients with portal hypertension and esophageal varices. The New Engl. J. of Med. 291 (1974), S.646-649.

- 46 Macbeth, R.: Treatment of oesophageal varices in portal hypertension by means of sclerosing injections. British Medical Journal 2 (1955), S.877-880.
- 47 Macdougall, B.R.D.; Westaby, D.; Theodossi, A.; Dawson, J.L.; Williams, R.: Increased long-term survival in variceal haemorrhage using injection sclerotherapy. Lancet 1 (1982), S.124-127.
- 48 Manegold, B.C.; Weber, J.C.: Paravaricöse Sklerosierungstherapie. In: Siewert, J.R.; Blum, A.L.; Farthmann, E.H.; Lankisch, P.G.: Notfalltherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York (1982), S.139-148.
- 49 Merigan, T.C.Jr.; Plotkin, G.R.; Davidson, C.S.: Effect of intravenously administered posterior pituitary extract on hemorrhage from bleeding esophageal varices. A controlled evaluation. The New Engl. J. of Med. 266 (1962), S.134-135.
- 50 Murray-Lyon, I.M.; Pugh, R.N.H.; Nunnerly, H.B. et al.: Treatment of bleeding oesophageal varices by infusion of vasopressin into the superior mesenteric artery. GUT 14 (1973), S.59-63.
- 51 Nachlas, M.M.: A new triple lumen tube for the diagnosis and treatment of upper gastrointestinal hemorrhage. The New Engl. J. of Med. 252 (1959), S.720-721.
- 52 Olbert, F.: Die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung durch perkutane transhepatische intravasale Sklerosierung. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.105-112.

- 53 Olsson, R.: The natural history of esophageal varices. Digestion 6 (1972), S.65-74.
- 54 Orloff, M.J.; Charters, A.C.; Chandler, J.G.; Condon, J.K.; Grambort, D.E.; Modafferi, T.R.; Levin, S.E.; Brown, N.B.; Sviokla, S.C.; Knox, D.G.: Portocaval shunt as emergency procedure in unselected patients with alcoholic cirrhosis. Surgery, Gynecology & Obstetrics 141 (1975), S.59-68.
- 55 Paquet, K.J.: Diagnostik der Ösophagusvarizenblutung und allgemeine therapeutische Maßnahmen. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.39-40.
- 56 Paquet, K.J.: Diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei der akuten, katastrophalen Ösophagusvarizen-Blutung. Fortschr. Med. 94 (1976), S.1941-1946.
- 57 Paquet, K.J.: Prophylactic Endoscopic Sclerosing Treatment of the Esophageal Wall in Varices - A Prospective Controlled Randomized Trial. Endoscopy 14 (1982), S.4-5.
- 58 Paquet, K.J.: Sklerosierung zur Prophylaxe einer Ösophagusvarizenblutung. Internist 24 (1983), S.81-84.
- 59 Paquet, K.J.; Kalk, H.Fr.: Langzeitergebnisse der Ösophaguswandsklerosierung versus intravasale Sklerosierung bei Ösophagusvarizen. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.151-156.

- 60 Paquet, K.J.; Lindecken, K.D.: Wandsklerosierung der Speiseröhre bei Ösophagusvarizenblutung im Kindesalter. Kinderchirurgie 23 (1978), S.269-279.
- 61 Paquet, K.J.; Oberhammer, E.: Sclerotherapy of Bleeding Oesophageal Varices by Means of Endoscopy. Endoscopy 10 (1978), S.7-12.
- 62 Pitcher, J.L.: Safety effectiveness of the modified Sengstaken-Blakemore tube: a prospective study. Gastroenterology 61 (1971), S.291-298.
- 63 Ponce, J.; Froufe, A.; de la Morena, E; et al.: Morphometric study of the esophageal mucosa in cirrhotic patients with variceal bleeding. Hepatology 1 (1981), S.641-646.
- 64 Pugh, R.N.H.; Murray-Lyon, I.M.; Dawson, J.L.; Pietroni, M.C.; Williams, R.: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Brit. J. Surg. 60 (1973), S.646-649.
- 65 Resnik, R.H.; Chalmers, T.C.; Ishihara, A.M.; Garceau, A.J.; Callow, A.D.; Schimmel, E.M.; O'Hara, E.T.; and the Boston Inter-Hospital Liver Group: A controlled study of the prophylactic portocaval shunt. A final report. Ann. intern. Med. 70 (1969), S.675.
- 66 Resnik, R.H.; Iber, F.L.; Ishihara, A.M.; Chalmers, T.C.; Zimmermann, H.; and the Boston Inter-Hospital Liver Group: A controlled study of the therapeutic portocaval shunt. Gastroenterology 67 (1974), S.843.

- 67 Reynolds, T.B.; Donovan, A.J.; Mikkelsen, W.P.; Redeker, A.G.; Jurill, F.L.; Weiner, J.M.: Results of a 12-year randomized trial of portocaval shunt in patients with alcoholic liver disease and bleeding varices. *Gastroenterology* 80 (1981), S.1005-1011.
- 68 Rueff, B.; Prandi D.; Degos, F.; Sicot, J.; Degos, J.D.; Sicot, C.; Maillard, J.N.; Fauvert, R.; Benhamou, J.P.: A controlled study of therapeutic portocaval shunt in alcoholic cirrhosis. *Lancet* 1 (1976), S.655.
- 69 Schramm, W.: Multitransfusion, Pathophysiologie und praktische Konsequenzen. *Dtsch. Med. Wschr.* 105 (1980), S.1105-1107.
- 70 Sengstaken, R.W.; Blakemore, A.H.: Balloon tamponage for the control of hemorrhage from esophageal varices. *Ann. Surg.* 131 (1950), S.781-789.
- 71 Shaldon, S.; Sherlock, S.: Use of Vasopressin (Pitressin) in control of bleeding from oesophageal varices. *Lancet* (1960), S.222-225.
- 72 Spech, H.J.; Liehr, H.: Ösophagusvarizen: Konservative Therapie. In: Siewert, J.R.; Blum, A.L.; Farthmann, E.H.; Lankisch, P.G.: Notfalltherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York (1982), S. 120-133.
- 73 Spence, R.A.J.; Sloan, J.M.; Johnston, G.W.: Ösophagitis in patients undergoing oesophageal transection for varices - a histological study. *Brit. J. Surg.* 70 (1983), S.332-334.

- 74 Statistisches Bundesamt Fachserie 12, Reihe 2.3.
Kohlhammer, Wiesbaden (1960 - 1980).
- 75 Stelzner, F.: Der Verschluß der terminalen Speise-
röhre. Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), S.1679-1685.
- 76 Terblanche, J.: Eine fünfjährige prospektive Aus-
wertung der akuten Ösophagusvarizenblutung mit
Sengstaken-Sonde und Sklerosierung. In: Paquet,
K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusva-
rizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag,
Bad Oeynhausen (1984), S.113-114.
- 77 Terblanche, J.: Erste Ergebnisse einer zweijähri-
gen prospektiven, kontrollierten klinischen Studie
des Vergleichs paravasaler mit intravasaler endo-
skopischer Sklerosierungstherapie bei akuter Öso-
phagusvarizenblutung. In: Paquet, K.J.; Denck, H.;
Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagno-
se und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984),
S.139-142.
- 78 Terblanche, J.; Northover, J.M.A.; Bornman, P.;
Kahn, D.; Barbezat, G.O.; Sellars, S.; Saunders,
S.J.: A prospective evaluation of injection scler-
otherapy in the treatment of acute bleeding from
esophageal varices. Surgery 85 (1979), S.239-245.
- 79 Terblanche, J.; Northover, J.M.A.; Bornman, P.;
Kahn, D.; Silber, W.; Barbezat, G.O.; Sellars, S.;
Campbell, J.A.H.; Saunders, S.J.: A prospective
controlled trial of sclerotherapy in the long term
management of patients after esophageal variceal
bleeding. Surgery, Gynecology & Obstetrics 148
(1979), S.323-333.

- 80 The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project: Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis, a randomized multicenter trial. The New Engl. J. of Med. 311 (1984), S.1594-1600.
- 81 Thomas, G.; Brozinsky, S.; Isenberg, J.I.: Patient Acceptance and Effectiveness of a Balanced Lavage Solution (Golytely^R) Versus the Standard Preparation for Colonoscopy. Gastroenterology 82 (1982), S.435-437.
- 82 Thulin, L.; Tydén, G.: Zur Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutung mit Somatostatin. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.73-80.
- 83 Walt, K.P.; Burroughs, A.K.; Dunk, A.A.; Jenkins, W.J.; Sherlock, S.: Propanolol for prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients (abstr.). GUT 23 (1982), A 880-926, F 34.
- 84 Warren, W.D.; Zeppa, R.; Fomon, J.J.: Selective transsplenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. Ann. Surg. 166 (1967), S.437.
- 85 Weber, F.L.: Therapy of portal-systemic encephalopathy: The practical and the promising. Gastroenterology 81 (1981), S.174-177.
- 86 Weber, F.L.; Fresard, K.M.; Lally, B.R.: Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. Gastroenterology 82 (1982), S.213-217.

- 87 Wehinger, H.: Zur Beeinflussung der Blutgerinnung durch niedermolekulares Dextran. Klin. Wschr. 45 (1967), S.1031-1035.
- 88 Westaby, D.: Strategie in der Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung. In: Paquet, K.J.; Denck, H.; Zöckler, C.E.: Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie. TM-Verlag, Bad Oeynhausen (1984), S.47-56.
- 89 Williams, K.G.D.; Dawson, J.L.: Fibreoptic injection of oesophageal varices. British Medical Journal 1979/2 (1979), S.766-777.
- 90 Wodak, E.: Ösophagusvarizen-Blutung bei portaler Hypertension; ihre Therapie und Prophylaxe. Wiener Med. Wschr. 110 (1960), S.581-583.

8. Lebenslauf

Am 4.11.1957 wurde ich als erstgeborener Sohn des Standesbeamten Wilhelm Schindlbeck und seiner Ehefrau Gertrude, geborene Schnaubelt, in Regensburg geboren.

Von 1964 - 1968 besuchte ich die Volksschule in Oberhaching. 1968 erfolgte der Übertritt in das mathematisch-naturwissenschaftliche Asam-Gymnasium in München, wo ich am 24.6.1977 die Abiturprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1977/78 bis einschließlich Wintersemester 1978/79 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München im Diplomstudiengang Mathematik mit dem Nebenfach Statistik.

Ab dem Sommersemester 1979 war ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München im Studiengang Humanmedizin immatrikuliert. Nach dem erfolgreichen Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung am 24.3.1981, dem Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 25.3.1982 und dem Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 20.3.1984, schloß ich am 25.4.1985 mit dem Bestehen der Ärztlichen Prüfung mein Medizinstudium ab.

Am 3.5.1985 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Seit dem 1.7.1985 bin ich als Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Pfaffenhofen a. d. Ilm tätig.

Oberhaching, den 18.11.1985

